

Histaminfreisetzung
aus menschlichen basophilen Leukozyten
unter dem Einfluß nichtsteroidaler
Antiphlogistika und 8-Methoxypsoralen

Ernst Riemann

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0100

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Histaminfreisetzung aus menschlichen basophilen
Leukozyten unter dem Einfluß nichtsteroidaler
Antiphlogistika und 8-Methoxypsoralen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ernst Riemann
München, 1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. J. Ring

Mitberichterstatter: 1. Professor Dr. Dr. O. Braun-Falco
2. Priv.-Doz. Dr. K. Possinger

Mitbetreuung: Dr. D. von der Helm

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1988

Für meine Eltern

	INHALTSVERZEICHNIS	Seite
A.	Einleitung	1
B.	Methode	5
1.	Auswahl der Patienten	5
2.	Histaminfreisetzung	8
2.1.	Leukozytengewinnung	8
2.2.	Präinkubation und Stimulation der basophilen Granulozyten	9
3.	Histaminbestimmung	12
4.	Verwendete Substanzen	13
5.	Berechnung	19
5.1.	Berechnung der Histaminkonzentration	19
5.2.	Statistische Methoden	20
C.	Ergebnisse	23
1.	Spontane Histaminfreisetzung	23
1.1.	Einfluß der nichtsteroidalen Antiphlo- gistika und 8-Methoxypsoralen auf die spontane Histaminfreisetzung	23
2.	Einfluß der nichtsteroidalen Antiphlogistika und 8-Methoxypsoralen auf die basophilen Granulozyten unter Stimulation mit Anti-IgE und C5a	26
2.1.	Indometacin	26
2.1.1.	Einfluß von Indometacin auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	26
2.1.2.	Der Einfluß von Indometacin auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	29

2.2.	Azetylsalizylsäure	31
2.2.1.	Der Einfluß von Azetylsalizylsäure auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	31
2.2.2.	Azetylsalizylsäurewirkung auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	35
2.3.	Diclofenac	38
2.3.1.	Einfluß von Diclofenac auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	38
2.3.1.	Einfluß von Diclofenac auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	40
2.4.	Benoxaprofen	41
2.4.1.	Einfluß von Benoxaprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	41
2.4.2.	Einfluß von Benoxaprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	43
2.5.	Carprofen	43
2.5.1.	Einfluß von Carprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	43
2.5.2.	Einfluß von Carprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	45
2.6.	Indoprofen	46
2.6.1.	Der Einfluß von Indoprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	46
2.6.2.	Der Einfluß von Indoprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	46
2.7.	Tiaprofensäure	48
2.7.1.	Einfluß von Tiaprofensäure auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	48
2.7.2.	Einfluß von Tiaprofensäure auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	48
2.8.	Ketoprofen	50
2.8.1.	Einfluß von Ketoprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	50
2.8.2.	Einfluß von Ketoprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	52

2.9.	8-Methoxy-psoralen	52
2.9.1.	Einfluß von 8-Methoxy-psoralen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung	52
2.9.2.	Einfluß von 8-Methoxy-psoralen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung	54
3.	Untersuchung an Leukozyten von Patienten mit Vaskulitis	55
3.1.	Der Einfluß von Indometacin und 8-Methoxy-psoralen auf die spontane Histaminfreisetzung bei Vaskulitis-Patienten	56
3.2.	Einfluß von Indometacin und 8-Methoxy-psoralen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung bei Vaskulitis-Patienten	58
3.3.	Einfluß von Indometacin und 8-Methoxy-psoralen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung bei Vaskulitis-Patienten	60
D.	Diskussion	63
1.	Benoxaprofen	65
2.	Carprofen	68
3.	Indoprofen	70
4.	Tiaprofensäure	71
5.	Ketoprofen	73
6.	Azetylsalizylsäure	74
7.	Indometacin	76
8.	Diclofenac	80
9.	8-Methoxy-psoralen	82
10.	Effekte von Indometacin und 8-Methoxy-psoralen auf basophile Granulozyten von Patienten mit Vaskulitis	86
E.	Zusammenfassung	90

F.	Datenanhang	94
G.	Literaturverzeichnis	99
H.	Danksagung	122
I.	Lebenslauf	123

A. EINLEITUNG

Paul Ehrlich hielt im Jahre 1879 in Berlin zwei Vorträge <44,45> über granulierte Bindegewebszellen mit eigentümlichen Granula, die sich mit basischen Anilinfarbstoffen anfärben ließen. Deren vermehrtes Auftreten, deren Größe und deren reichlich gefüllte Granula wurden von ihm als Produkt der "Mästung der Bindegewebszellen" angesehen, was der Mastzelle ihren Namen eintrug. Heute wissen wir, daß diese Granula unter anderem die vasoaktive Substanz Histamin enthalten.

1907 gelang es Windaus und Vogt die Substanz Imidazoläthylamin zu synthetisieren <238>, die als identisch mit der Verbindung angesehen wurde, die aus der Aminosäure Histidin durch Abspaltung von Kohlensäure hervorging. Diese Substanz, die später Histamin genannt wurde, rückte kurz darauf mehr und mehr ins Zentrum des Interesses.

1910 und 1911 berichteten Dale und Laidlaw über die physiologischen Wirkungen dieser Substanz auf das Herz, das Gefäßsystem, den Respirationstrakt, den Uterus, die Iris und andere Organe <39,40>. Histamin war der erste chemisch definierte Vermittler von Entzündungsreaktionen (Mediator), der Symptome auszulösen vermochte, wie man sie bei anaphylaktischen Reaktionen beobachten konnte.

1966 identifizierten Ishizaka et al. <95> Immunglobulin E als den Antikörper, der auf der Zellmembran von basophilen Granulozyten und Mastzellen nach Kontakt mit



einem entsprechenden Antigen die Freisetzung von Mediatoren auslöst.

Neben der IgE-Reaktion können zahlreiche andere Stimuli zur Histaminfreisetzung führen wie zum Beispiel Anaphylatoxine (C5a und C3a) <48,64,70,81,89,92,207>, die im Verlauf der Aktivierung des Komplementsystems entstehen.

Buchner <18> stellte 1894 fest, daß sich in gefrorenen und wieder aufgetauten Proben von Exsudaten stets mindestens die gleiche bakterizide Wirkung wie in den nicht gefrorenen Proben fand. Er schloß daraus, daß entweder aus den zerstörten Leukozyten Stoffe mit bakterizider Wirkung frei werden oder sich solche im Serum zu bilden vermögen.

Friedberger, der 1909 <54,55> dem Komplement eine essentielle Rolle bei der Anaphylaxie zuschrieb, prägte den Ausdruck Anaphylaxiegift,- "Anaphylatoxin".

Das Komplementsystem, besteht aus mindestens 18 zusammengehörigen Plasmaproteinen <192>, die unterschiedliche biologische Wirkungen aufweisen. Zwei Wege sind bekannt, die zur kaskadenartigen Aktivierung des Komplementsystems führen können: Der "Klassische" <33>, der durch Antikörper, und der "Alternative" <65>, der durch Fremdeiweiße wie Mikroorganismen <10,62,92,93,105,146,205> ohne Sensibilisierung gestartet werden kann.

Neuere Erkenntnisse, nach denen der klassische Weg der Komplementaktivierung durch Epstein-Barr Viren auch

direkt aktiviert wird <133>, verdeutlichen die Komplexität des Geschehens.

Chenoweth und Hugli fanden 1978 spezifische zellständige Rezeptoren für das Anaphylatoxin C5a <25, 26,46> auf neutrophilen Leukozyten.

Die Anti-IgE vermittelte (immunologische) <48,94,95,96, 126,183,185,187> und die durch Komplement vermittelte <48,64,70,83,130,182,207> Reaktion der basophilen Granulozyten, führen über unterschiedliche Rezeptoren zur Freisetzung von Mediatoren wie Histamin <15,187>, Serotonin <181>, plättchenaktivierendem Faktor <20,83,37>, Proteoglykanen wie Heparin <15>, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat <183>, Kallikrein <187>, neutrophilem und eosinophilem chemotaktischen Faktor <35,37> und Enzymen <16,185>, welche unterschiedliche Wirkungen auf die Organe des menschlichen Körpers haben.

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind häufig verwendete Substanzen <158,170,228>, die Entzündungen in vielen Geweben günstig beeinflussen können, jedoch auch unerwünschte Wirkungen aufweisen <11,135,166,175,228>.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie wirken nichtsteroidale Antiphlogistika wie Azetylsalizylsäure, das wegen unerwünschter Wirkungen aus dem Handel genommene Benoxaprofen, Carprofen, Diclofenac, Indometacin, Indoprofen, Ketoprofen, Tiaprofensäure, und das 8-Methoxy-psoralen auf die Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten?

- Wie beeinflussen sie die Histaminfreisetzung einerseits bei Stimulation der basophilen Granulozyten mit Anti-IgE ?
- andererseits mit komplementaktiviertem Serum ?
- Lassen sich günstige Wirkungen des Indometacins wie sie auf den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Vaskulitis beschrieben wurden in vitro nachweisen ?

B. METHODE

1. Auswahl der Patienten

Die Untersuchungen wurden an 57 Patienten der Ambulanz und der Stationen der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München und an Klinikpersonal (4 Personen) im Zeitraum November 1984 bis Oktober 1986 durchgeführt. Die Testpersonen waren zwischen 16 und 84 Jahre alt und wiesen unterschiedliche dermatologische Erkrankungen auf:

a. Patienten mit allergischen Erkrankungen:

I. Atopiepatienten mit Hauterscheinungen:

Alter	Geschlecht	Diagnose
19	m	Atopisches Ekzem
23	w	Atopisches Ekzem

II. Patienten mit respiratorischer Atopie:

27	m	Rhinitis allergica
23	m	Rhinitis, Asthma
22	w	Asthma

III. Patienten mit sonstigen Soforttyp-Allergien:

34	m	Allergie gegen Wespengift
36	m	Allergie gegen Wespengift
45	m	Allergie gegen Wespengift

IV. Patienten mit allergischem Kontaktekzem:

61	w	allerg. Kontaktekzem
22	w	allerg. Kontaktekzem
24	w	allerg. Kontaktekzem
17	w	dyshidrosiformes Handekzem
20	w	dyshidrosiformes Handekzem
33	w	dyshidrosiformes Hand u. Fußekzem

V. Patienten mit Immunkomplex-induzierten
Erkrankungen

83	w	Vasculitis allergica
20	m	Vasculitis allergica
47	w	Vasculitis allergica
77	w	Vasculitis allergica

b. Patienten mit nicht allergisch bedingten
Dermatitis- und Ekzemerkrankungen

39	m	kumulativ-toxisches Ekzem
51	w	kumulativ-toxisches Ekzem

c. Patienten mit Erkrankungen der Talgdrüsenfollikel

37	w	periorale Dermatitis, Doxycyclinmedikation
29	w	periorale Dermatitis
20	w	Akne, Minocyclinmedikation
23	m	Akne vulgaris
25	w	Akne vulgaris
42	w	Akne vulgaris

d. Patienten mit Erkrankungen durch Viren

38	m	Masern
30	m	plantare Hornwarze
78	w	Verruca vulgaris
55	m	Verruca vulgaris

e. Patienten mit Erkrankungen durch Bakterien

20	m	Gonorrhoe
49	m	Lues III
37	m	Lues I

f. Patienten mit Erkrankungen durch Pilze

68	m	Candidabalanitis
19	m	Candidabalanitis
53	m	gastrointestinale Candidiasis

g. Patienten mit sonstigen Erkrankungen bzw.
Klinikpersonal ohne Diagnose

20	w	Pityriasis rosea
39	w	Pityriasis rosea
26	w	Lupus erythematodes superficialis
24	w	polymorphe Lichtdermatose
49	m	polymorphe Lichtdermatose
69	w	superfiziell spreitendes Melanom
54	w	superfiziell spreitendes Melanom
29	w	dysplastischer Junktionsnaevus
21	w	Bowenoide Papulose der Vagina
45	w	Neurinom
59	m	therapieresistente Onycholyse
73	m	Morbus Duhring

52	w	Necrobiosis lipoidica
25	w	Naevus flammeus
26	m	Oligoazoospermie
36	w	Glossitis
74	w	Varicosis
25	m	keine Diagnose
26	m	keine Diagnose
44	w	keine Diagnose
29	m	keine Diagnose

Alle Patienten waren mindestens drei Tage ohne systemische Steroid- und Antihistaminmedikation, da Steroide <196,210,201> und Antihistaminika <222,187> die Histaminfreisetzung zeit- und dosisabhängig hemmen.

2. Histaminfreisetzung

2.1. Leukozytengewinnung

Zu Histaminfreisetzungsversuchen wurden je Patient 40 ml Heparinblut abgenommen. Das Blut wurde in zwei 20 ml Plastikspritzen aufgezogen und mit zwei mal 5 ml Makrodex 6% verdünnt.

Die Zellen sedimentierten 90 bis 120 Minuten, der Überstand bestehend aus Leukozyten, Thrombozyten, wenigen Erythrozyten, Serum und Makrodex wurde über eine Flüßgelkanüle mit Schlauch in 50 ml fassende Plastikröhrchen gespritzt und 10 Minuten bei 1200 UPM (400 xg) und 4° C zentrifugiert.

Der Überstand wurde abgekippt, das Leukozytensediment vorsichtig mit etwa 1ml TCM-Puffer resuspendiert und einem hypotonem Schock ausgesetzt. Zu diesem Zweck

wurde den Zellen 10 ml destilliertes Wasser zugegeben und nach 12 Sekunden mit Hilfe von 10 ml 1,8% Kochsalzlösung wieder isotone Werte hergestellt. Unter Ausnutzung der Unterschiede bezüglich der osmotischen Resistenz zwischen Leukozyten und Erythrozyten wurden letztere zerstört. Die verbleibenden Erythrozytenmembranen blieben nach Zentrifugieren mit 900 UPM (300 xg) im Überstand und wurden verworfen. Diese Schritte waren erforderlich, weil Hämoglobin bei 460 nm eine Fluoreszenz aufweist und somit das Meßergebnis im Autoanalyser beeinflussen würde.

Die Leukozyten wurden anschließend zweimal mit TCM-Puffer resuspendiert, bei 1200 UPM (400 xg) 10 Minuten zentrifugiert und die Überstände jeweils verworfen, um Hämoglobin und Serumbestandteile zu entfernen.

Die Leukozytenkonzentration in 10 ml TCM-Puffer wurde mit Hilfe einer Neubauer-Zählkammer ermittelt und auf 2 Millionen / ml verdünnt.

2.2 Präinkubation und Stimulation der basophilen Granulozyten

Jeweils 0,5 ml Leukozytensuspension wurde mit einer Automatikpipette in Kunststoffanalysenröhrchen nach dem Pipettierschema in Abb. 1 eingebracht.

In den Röhrchen befanden sich bereits 100 µl der jeweiligen Antiphlogistikalösung beziehungsweise TCM-Puffer als Kontrolle. Von jedem Wert wurden Doppelbestimmungen angesetzt. Die Röhrchen wurden in ein Warmwasserbad (37° C) gestellt und bei mäßigen Schwenkbewegungen präinkubiert.

Abb. 1:
PIPETTIERSCHEMA

		Leukozytensuspension 500 µl	
	Röhrchen Nr.	Kontrolle TCM- Puffer 100 µl	Antiphlo- gistika- lösung 100 µl
Leerwert (100 µl TCM- Puffer)	1 + 2		
100%-Wert (100 µl 70% Perchlorsäure)	3 + 4		
Anti-IgE 10^{-2} (100 µl)	5 + 6		
Anti-IgE 10^{-3} (100 µl)	7 + 8		
Anti-IgE 10^{-4} (100 µl)	9 + 10		
C5a unverdünnt (100 µl)	11 + 12		
C5a 10^{-1} (100 µl)	13 + 14		
C5a 10^{-2} (100 µl)	15 + 16		

Darauf wurden die Stimulantien Anti-IgE und C5a in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und 30 Minuten im Warmwasserbad inkubiert. Zur Kontrolle wurden auch hier Leerwerte (TCM-Puffer) hergestellt.

So wurde pro Patient eine Doppelbestimmung ohne Anti-phlogistika und ohne Stimulantien hergestellt und das erforderliche Probenvolumen durch Zugabe von TCM-Puffer erreicht. Dieser Leerwert zeigt die "spontane Histaminfreisetzung" an. Mit 70% Perchlorsäure wurden Zellen zerstört, um den gesamten Histamingehalt (sogenannter 100%-Wert) bestimmen zu können. Beide Werte wurden für die Berechnung der zugehörigen Analysenwerte herangezogen.

Die Reaktion wurde beendet, indem 10 Minuten bei 4° C und 1200 UPM (400 xg) zentrifugiert und der Überstand in Analysenröhrchen mit 0,5 ml 3% Perchlorsäure zur Enteiweißung der Proben gekippt wurde. Für die nachfolgende Messung im Autoanalyzer war es erforderlich, proteinfreie Analysen zu verwenden. Trübung entstand durch Eiweißausfällung nur bei den Proben, die C5a-aktiviertes Serum enthielten. Diese wurden nochmals zentrifugiert und in neue Röhrchen übergekippt.

3. Histaminbestimmung

Die von uns verwendete fluorometrische Methode wurde von Shore 1959 beschrieben und von Siraganian weiterentwickelt <207,208>. Dabei werden der Analyse Substanzen wie Histidin durch eine Butanolextraktion entzogen. Das Histamin wird an Orthophthaldialdehyd kondensiert und ergibt einen fluoreszierenden Farbstoff nach Zusatz von Natronlauge. Diese so entstandene Substanz wird bei 350 nm aktiviert und deren bei 450 nm gemessene Fluoreszenzintensität ist der Konzentration des Histamin proportional.

Bei der Präinkubation der basophilen Granulozyten wurde unter anderem auch 8-Methoxypsoralen verwendet. Stoffe, die von elektromagnetischen Wellen durchdrungen werden, absorbieren einen Teil dieser Strahlung. Das Absorptionsspektrum von 8-Methoxypsoralen weist bei 217, 248 und 303 nm Maxima auf und geht bei etwa 380 nm gegen relative optische Dichte von null <73, Seite 20 ff.>. Bei Untersuchungen im Autoanalyzer zeigte 8-Methoxypsoralen keine Hemmung der Fluoreszenz.

Die Histaminbestimmung wurde im Autoanalyzer der Firma Technicon (Bad Vilbel) durchgeführt. Histamin wurde in einer standardisierten Lösung im Kühlschrank aufbewahrt und vor Messungen von Analysen in den Autoanalyzer gegeben, woraufhin ein Kurvenausdruck mit der Höhe der bekannten Standardlösung (10 ng/ml) erfolgte. Mit Hilfe dieses Standards konnten die Konzentrationen der Analysen berechnet werden.

4. Verwendete Substanzen

C5a-aktiviertes Serum (mit Hefe):

Dr. Oetker Hefe wurde 30 Minuten in destilliertem Wasser gekocht, 30 Minuten zentrifugiert, und in TCM-Puffer gelöst (20 mg/ml). 10 ml Serum wurden mit 656 mg/5ml ϵ -aminokapron-säure (EACA, Behringwerke Marburg) versetzt, um eine Inaktivierung des entstehenden C5a durch die Karboxypeptidase zu verhindern <146>. Das EACA-Serum und das Hefe-TCM-Puffergemisch wurden im Verhältnis 1:1 bei 37° C für 30 Minuten unter leichtem Schütteln inkubiert, 30 Minuten bei 6000 UPM und 4° C zentrifugiert und schließlich bei derselben Temperatur 16 Stunden gelagert. Nach abermaligem Zentrifugieren wurde der Überstand gegen Natriumphosphatpufferlösung (0,1 M, pH: 7,4, 4° C) dialysiert.

C5a-aktiviertes Serum (mit Zymosan):

Zymosan der Firma Behring wurde bei einer Konzentration von 10 mg/ml in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und 20 Minuten gekocht. Nach Zentrifugieren bei 1800 UPM (600 xg) wurde der Bodensatz in 10 ml TCM-Puffer resuspendiert (10 mg/ml). Zymosan-TCM-Puffer und frisches Humanserum wurden 30 Minuten bei 37° C inkubiert und alle 5 Minuten geschüttelt. Dann wurde 30 Minuten bei 3000 UPM zentrifugiert.

Die C5a-aktivierten Seren wurden in Portionen von 1 ml in Glasröhrchen abgefüllt und im Gefrierschrank bei - 16° C gelagert.

Anti-IgE

Von den Behringwerken (Marburg) wurde dieser Antikörper durch Sensibilisierung von Kaninchen gegen menschliches IgE hergestellt. Anti-IgE wurde mit TCM-Puffer verdünnt und in den Verdünnungen 10^{-2} , 10^{-3} und 10^{-4} für den Testansatz verwendet.

Heparin

Heparin (Novo, Mainz) wurde eingesetzt in der Konzentration 5000 IE/ml. Etwa 50 μ l wurden auf 20 ml Blut verwendet, was etwa 500 IE auf 40 ml Blut, (pro Patient abgenommene Menge) entspricht.

Dextran

Dextran 60 (Makrodex 6%, Knoll, Ludwigshafen), wurde zum Verdünnen des Blutes vor dem Sedimentieren verwendet.

Perchlorsäure

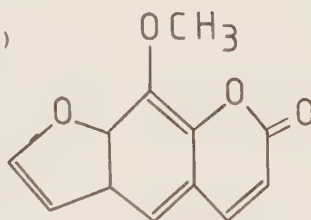
wurde in der von der Firma Merck (Darmstadt) bereitgestellten Konzentration von 70% für die Erstellung des 100%-Wertes (2.2) verwendet. Zur Enteiweißung der Analysen wurde 3%-ige Perchlorsäure auf 3% verdünnt.

TCM-Puffer

Trisaminomethan	25 mM	(3,0 g/l)
Natriumchlorid	120 mM	(7,0 g/l)
Kaliumchlorid	4 mM	(0,3 g/l)
Magnesiumchlorid	1 mM	(0,2 g/l)
Kalziumchlorid	0,6 mM	(0,1 g/l)

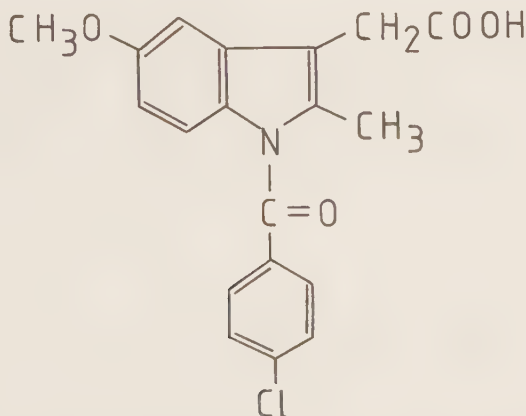
wurden in destilliertem Wasser gelöst und mit 1 N Salzsäure auf einen pH von 7,4 eingestellt.

8-Methoxypsoralen (8-MOP)



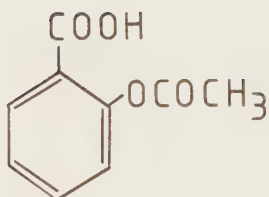
Die Reinsubstanz wurde von der Firma Basotherm (Biberach/Riß) in kristalliner Form zur Verfügung gestellt. Die Substanz wurde in 1% Essigsäure gelöst und mit TCM-Puffer auf eine Konzentration von 10^{-4} M bzw. $2,5 \times 10^{-4}$ M verdünnt.

Indometacin



Die Reinsubstanz in pulverisierter Form von der Firma Merck, Sharp & Dohme (München) wurde in 1/1000 Dimethylsulfoxid gelöst und mit TCM-Puffer verdünnt in zwei verschiedenen Konzentrationen (2×10^{-5} M und 2×10^{-6} M) verwendet.

Azetylsalizylsäure (ASS)



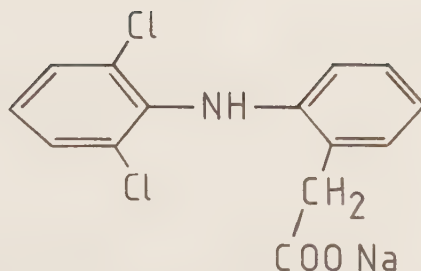
Die Reinsubstanz von der Firma Merck (Darmstadt) wurde gelöst in 1% Methanol. In TCM-Puffer verdünnt wurde ASS in der Konzentration 10^{-3} M eingesetzt.

Tiaprofensäure



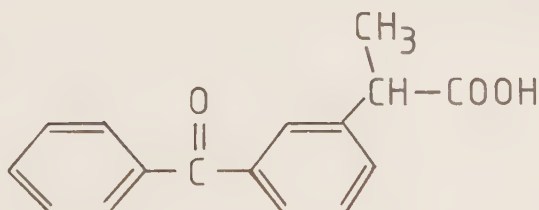
Die Reinsubstanz von der Firma Albert-Roussel (Wiesbaden) wurde in 1% Methanol gelöst und mit TCM-Puffer verdünnt in der Konzentration 10^{-3} M verwendet.

Diclofenac-Natrium



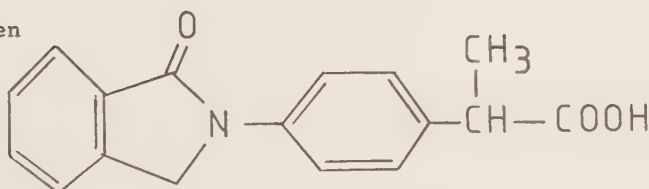
Die Reinsubstanz von der Firma Ciba-Geigy wurde in 1% Aceton gelöst und verdünnt mit TCM-Puffer in einer Konzentration von 10^{-3} M verwendet.

Ketoprofen



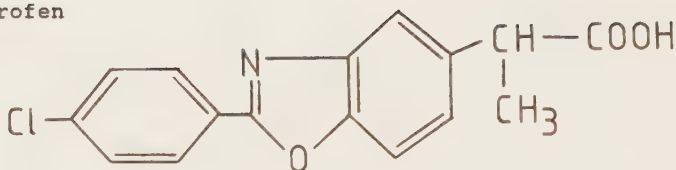
Die Reinsubstanz der Firma Bayropharm (Köln) wurde in 1% Methanol gelöst und in TCM-Puffer verdünnt in der Konzentration 10^{-3} M verwendet.

Indoprofen



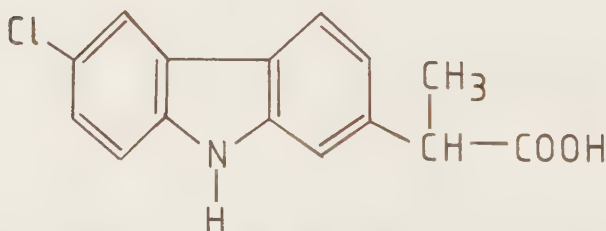
Die Reinsubstanz der Firma Farmitalia (Freiburg) wurde in 1% Aceton gelöst und in einer Konzentration von 10^{-3} M verwendet.

Benoxaprofen



Die Reinsubstanz von der Firma Eli Lilly GmbH, Landsberg, (die diese Substanz aus dem Markt genommen hat), wurde mit TCM-Puffer auf 10^{-3} M verdünnt.

Carprofen



Die Reinsubstanz von der Firma Hoffmann-La Roche (Grenzach-Wyhlen) wurde mit TCM-Puffer verdünnt in der Konzentration 10^{-3} M verwendet.

5. Berechnung

5.1. Berechnung der Histaminkonzentration

Zuerst wurde der 100%-Wert in ng/ml ermittelt. Er wurde aus der Höhe des Ausschlags auf dem Schreiber des Autoanalyzers multipliziert mit der Verdünnung des Standards dividiert durch die Höhe des Ausschlags der Standardlösung (10 ng/ml) errechnet.

$$\begin{array}{lcl} & & \text{Höhe (100\%-W.)} \times \text{Verdünnung (100\%-W.)} \\ 100\text{\%-Wert} & = & \hline (\text{ng/ml}) & & \text{Höhe (Standard)} \end{array}$$

Dann wurde der ng-Wert des Leerwertes bestimmt:

$$\begin{array}{lcl} & & \text{Höhe (Leerwert)} \times \text{Verdünnung (Leerwert)} \\ \text{Leerwert} & = & \hline (\text{ng/ml}) & & \text{Höhe (Standard)} \end{array}$$

-und in Prozent umgerechnet:

$$\begin{array}{lcl} & & \text{Leerwert (ng/ml)} \times 100 \\ \text{Leerwert (\%)} & = & \hline & & 100\text{\%-Wert (ng/ml)} \end{array}$$

Dies war Voraussetzung für die folgende Berechnung der Analysenwerte (A):

$$\begin{array}{lcl} & & \text{Höhe (A)} \times \text{Verdünnung (A)} \times 10 \text{ ng/ml} \\ \text{A (ng/ml)} & = & \hline & & \text{Höhe (Standard)} \end{array}$$

Prozentuale Histaminfreisetzung:

$$A (\%) = \frac{\text{Analysenwert (ng/ml)} \times 100}{100\%- \text{Wert (ng/ml)}} - \text{Leerwert (\%)}$$

5.2. Statistische Methoden

Bestimmung des Mittelwertes $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Berechnung der Standardabweichung σ :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Berechnung des mittleren Fehlers des Mittelwertes $s\bar{x}$:

$$s\bar{x} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Berechnung der Signifikanz :

Dazu wurde die t-Prüfung verwendet. Die Differenz der Durchschnittswerte zweier Standardabweichungen ist

$$d = \mu_1 - \mu_2 .$$

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y} - d}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \sqrt{\frac{\sum x_1^2 - n_1 \bar{x}^2 + \sum y_1^2 - n_2 \bar{y}^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

$$\text{Für } t_{\phi} \left(\frac{\varepsilon}{2} \right) ; \quad \phi = n_1 + n_2 - 2$$

wird H_0 angenommen, wenn $-t_{\phi} \left(\frac{\varepsilon}{2} \right) < t < t_{\phi} \left(\frac{\varepsilon}{2} \right)$,

sonst wird H_0 abgelehnt.

C. ERGEBNISSE

1. Spontane Histaminfreisetzung

Die spontane Histaminfreisetzung ist diejenige Menge Histamin, die nach dem letzten Waschvorgang (B:2.1) von den basophilen Granulozyten freigesetzt wurde, ohne daß diese durch C5a oder Anti-IgE stimuliert wurden oder Antiphlogistikalösungen ausgesetzt waren. Sie betrug bei 57 Patienten durchschnittlich 11,6 % (sx=0,83).

1.1. Einfluß der nichtsteroidalen Antiphlogistika und 8-Methoxy-psoralen auf die spontane Histaminfreisetzung

Alle verwendeten Medikamente bewirkten eine (unterschiedlich starke) Steigerung der spontanen Histaminfreisetzung.

Die folgende Tabelle zeigt die Wirkung der Medikamente auf die Histaminfreisetzung ohne Stimulation:

Medikament	Konzentration	Steigerung		n=
		von	auf	
Indometacin	2×10^{-6} M	11,9%	12,8%	44
Indometacin	2×10^{-5} M	17,8%	22,0%	6
Azetylsalizylsäure	10^{-3} M	8,8%	10,6%	9
Ass bei Tetrazyklinmedikation		13,6%	15,4%	2
Diclofenac	10^{-3} M	10,8%	14,2%	17
Benoxaprofen	10^{-3} M	6,3%	10,5%	5
Carprofen	10^{-3} M	15,3%	42,3%	7
Indoprofen	10^{-3} M	6,3%	8,0%	5
Tiaprofensäure	10^{-3} M	10,5%	11,1%	9
Ketoprofen	10^{-3} M	10,0%	10,3%	13
8-Methoxy-psoralen	10^{-4} M	14,4%	17,9%	14

Die Medikamente wurden bei Leukozyten von verschiedenen Patienten, deren basophile Granulozyten unterschiedliche Bereitschaft zur Histaminfreisetzung aufwiesen, getestet.

Um die Ergebnisse in eine übersichtliche und korrekte Beziehung zu setzen wurde die Differenz zwischen dem Leerwert unter Medikamenteneinfluß und dem Leerwert in Puffer (spontane Histaminfreisetzung) als prozentuale Steigerung berechnet.

Dabei ließen sich drei Gruppen unterscheiden:

- a. Eine Steigerung um weniger als 10 % wiesen Indometacin in der Konzentration 2×10^{-6} M, Tiaprofensäure 10^{-3} M und Ketoprofen 10^{-3} auf.
- b. Eine Steigerung um ≥ 20 % bis 31 % wiesen Indometacin in der Konzentration 2×10^{-5} M, Acetylsalicylsäure 10^{-3} M, Diclophenac 10^{-3} M, Indoprofen 10^{-3} M und 8-Methoxyorsoralen 10^{-4} M auf.
- c. Eine Steigerung um mehr als 60 % wiesen Benoxaprofen 10^{-3} M und Carprofen 10^{-3} M auf. (Abb. 2)

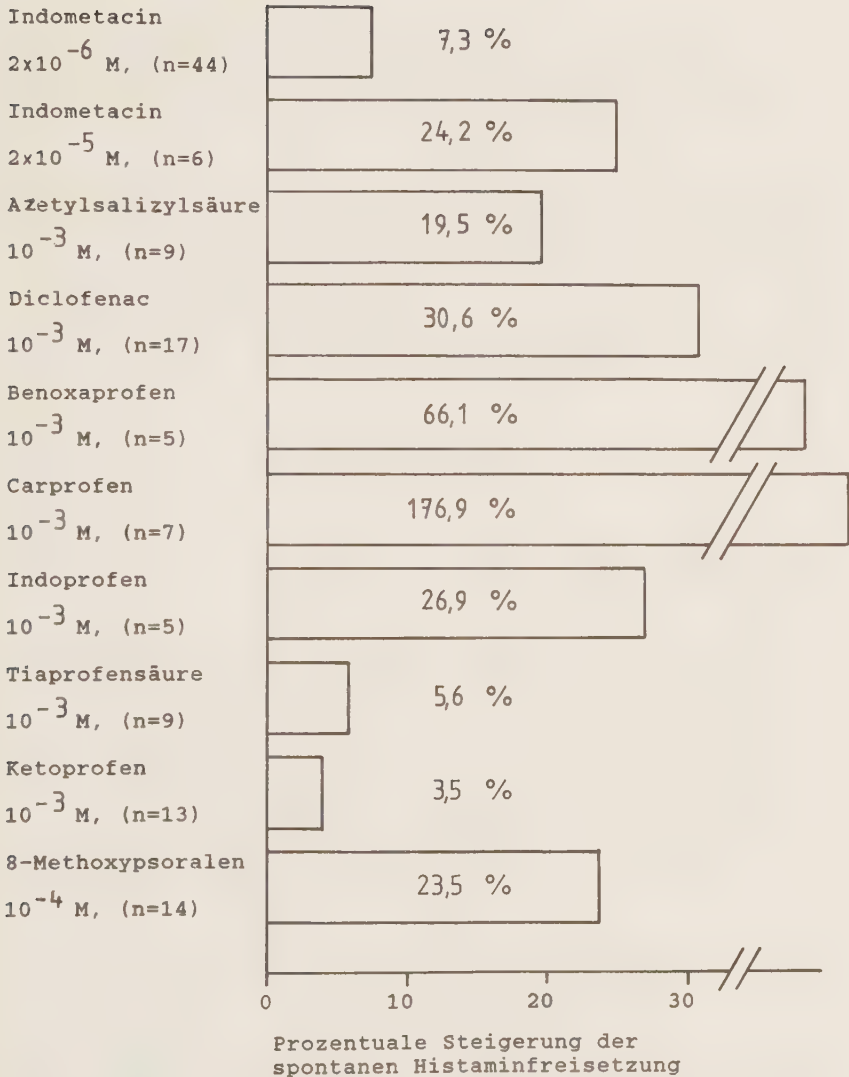


Abb. 2: Darstellung des Einflusses aller verwendeten nichtsteroidalen Antiphlogistika und 8-Methoxypsoralen auf die spontane Histaminfreisetzung

2. Einfluß der nichtsteroidalen Antiphlogistika und 8-Methoxypsoralen auf die basophilen Granulozyten unter Stimulation mit Anti-IgE und C5a.

Als "Non-Releaser" werden im folgenden die Zellen von Probanden bezeichnet, die bei keiner Anti-IgE-Verdünnung ≥ 10 % Histamin (abzüglich Leerwert) freisetzen.

Ohne Antiphlogistikaeinfluß wurden von den 57 Patienten 29 als "Non-Releaser" eingeordnet.

2.1. Indometacin

Indometacin steigerte die spontane Histaminfreisetzung bei einer Konzentration von 2×10^{-6} M von 11,9 % ($s_x=0,88$) auf 12,8 % ($s_x=0,90$), was einer niedrigen prozentualen Steigerung von 7,3 % entsprach.

Bei der Konzentration von 2×10^{-5} M wurde die spontane Histaminfreisetzung von 17,7 % ($s_x=2,40$) auf 22,0 % ($s_x=2,61$) gesteigert. Die prozentuale Steigerung wurde mit 24,2 % als mittelgradig eingestuft. (Abb. 2)

2.1.1. Einfluß von Indometacin auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Indometacin in der Konzentration 2×10^{-6} M erhöhte die Histaminfreisetzung andeutungsweise (nicht signifikant) nach Stimulation mit Anti-IgE bei den Verdünnungen 10^{-2} und 10^{-3} von 8,6 % (und einem mittleren Fehler des Mittelwertes s_x von 1,05) und 10,5 % ($s_x=1,49$) auf 9,6%

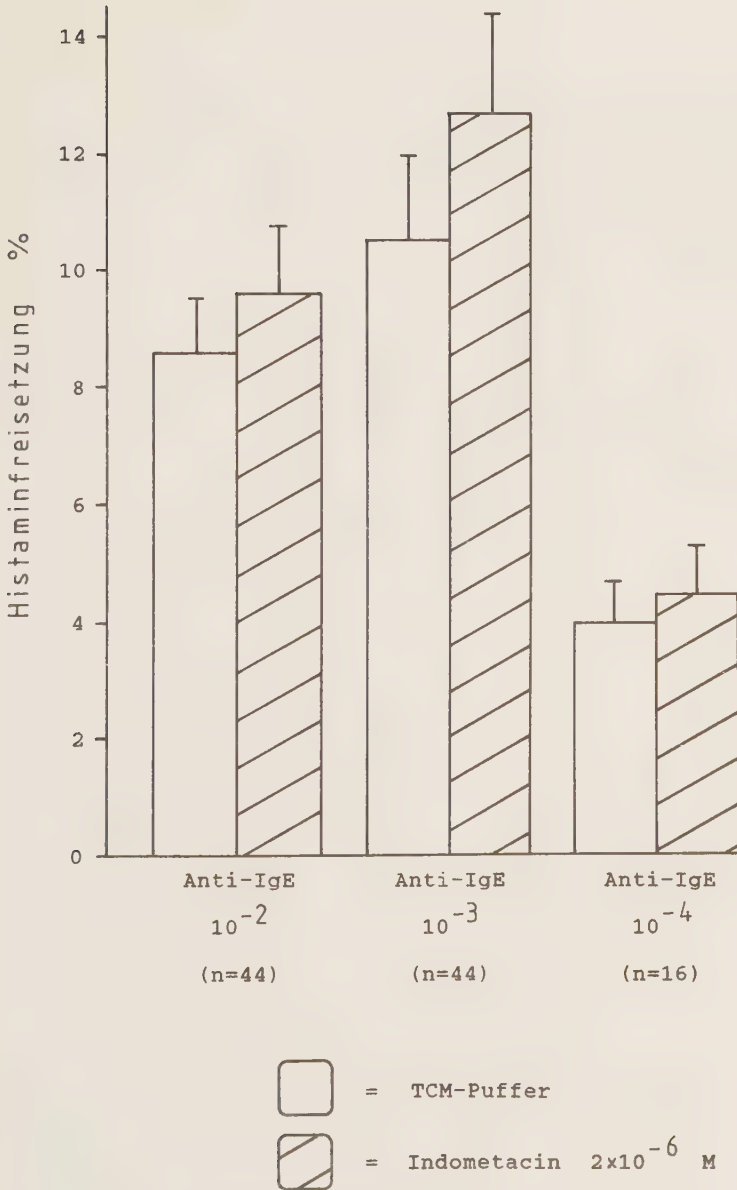


Abb. 3: Einfluß von Indometacin (2×10^{-6} M) auf die Histaminfreisetzung durch Stimulation mit verschiedenen Verdünnungen von Anti-IgE

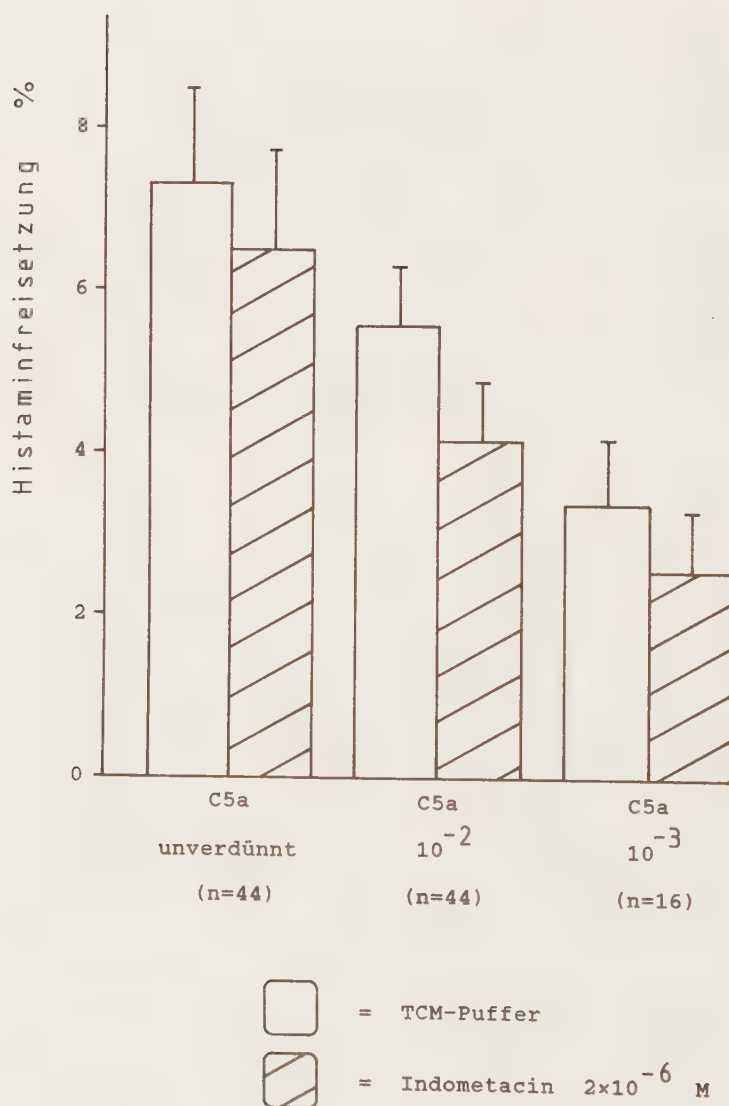


Abb. 4: Einfluß von Indometacin (2×10^{-6} M) auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

(sx=1,22) und 12,6 % (sx= 1,76). Die Stimulationswerte bei der Anti-IgE Verdünnung 10^{-4} fielen mit 4,0 % (sx=0,7) ohne Indometacin und 4,4 % (sx=0,89) mit Indometacin sehr niedrig aus, weshalb diese Verdünnungsstufe nicht mehr bei allen Untersuchungen angewandt wurde. (Abb. 3)

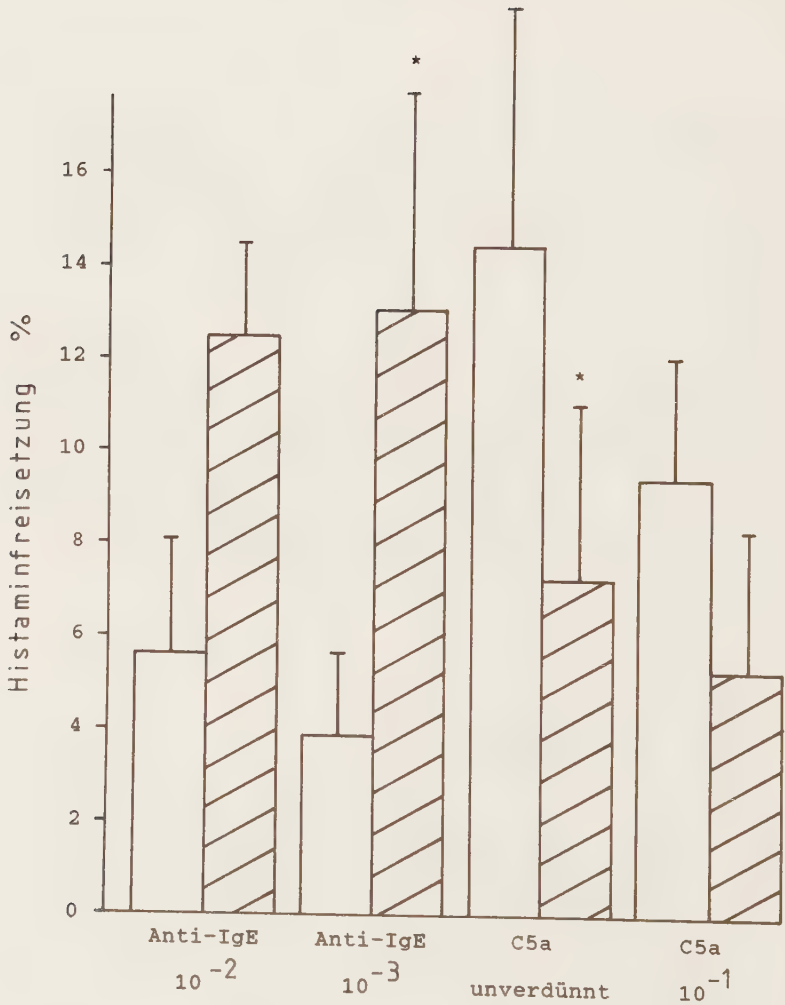
Die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit Anti-IgE war bei der höheren Konzentration des Indometacins deutlich stärker ausgeprägt. Sie war bei den Anti-IgE Verdünnungen 10^{-2} und 10^{-3} statistisch signifikant ($p \leq 0,05$). Bei der Konzentration von 2×10^{-5} M steigerte Indometacin die Histaminfreisetzung von

5,8 % (sx=2,32) bzw. 4,0 % (sx=1,79) auf
12,5 % (sx=2,05) bzw. 13,1 % (sx=4,73).

2.1.2. Der Einfluß von Indometacin auf die Stimulation mit C5a

Im Gegensatz zu der verstärkenden Wirkung auf die Anti-IgE-bedingte Histaminfreisetzung hemmte Indometacin in einer Konzentration von 2×10^{-6} M andeutungsweise (nicht signifikant) die durch C5a vermittelte Stimulation der Zellen (Abb. 4) bei allen Konzentrationen in ähnlicher Weise, was in einer geringeren Histaminausschüttung messbar wurde.

Bei der Konzentration 2×10^{-6} M und C5a unverdünnt, 10^{-1} und 10^{-2} verdünnt wurde von ursprünglich
7,3 % (sx=1,25), 5,4 % (sx=0,71) und 3,3 % (sx=0,79)
nur noch
6,6 % (sx=1,20), 4,2 % (sx=0,69) und 2,6 % (sx=0,74)
Histaminfreisetzung gemessen.



* = $p \leq 0,05$



= TCM-Puffer (n=6)



= Indometacin 2×10^{-5} M

(n=6)

Abb. 5: Einfluß von Indometacin (2×10^{-5} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Bei der Konzentration von 2×10^{-5} M (Abb. 5) Indometacin und Stimulation mit C5a war die Hemmung der Stimulation dosisabhängig stärker ausgeprägt (statistisch signifikant $p \leq 0,05$).

Bei Stimulation mit C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt ergaben sich ohne Indometacin

14,3 % (sx=5,20) bzw. 9,2 % (sx=2,70),

bei Präinkubation mit Indometacin

7,2 % (sx=3,86) bzw. 5,3 % (sx=3,11)

Histaminfreisetzung.

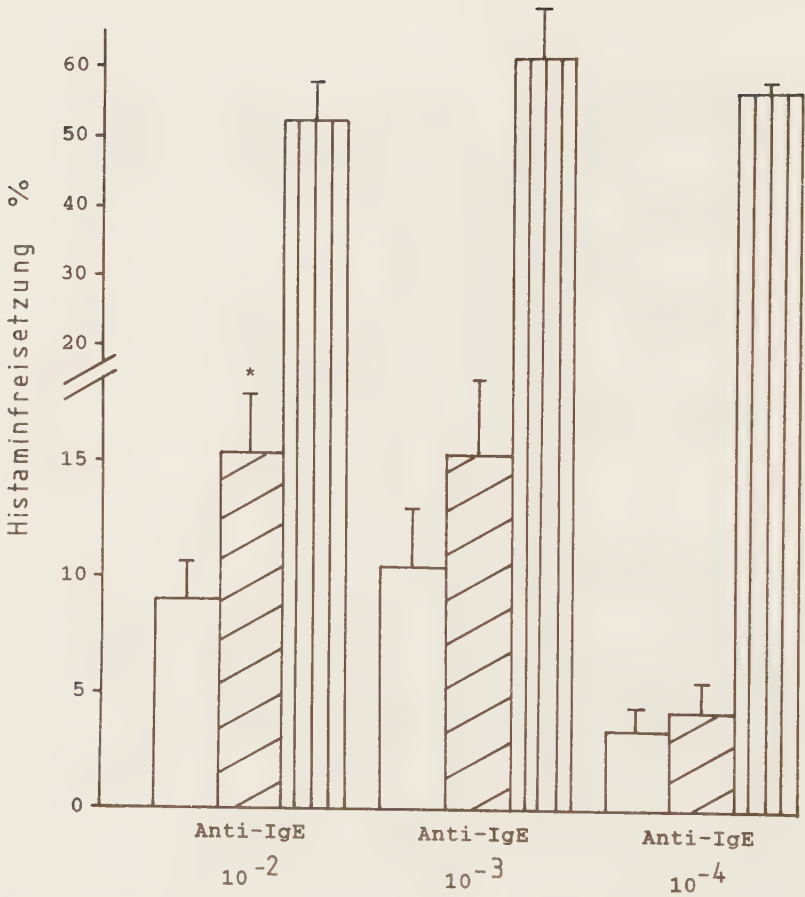
2.2. Azetylsalizylsäure

Azetylsalicylsäure (10^{-3} M) steigerte die spontane Histaminfreisetzung von 8,9 % (sx=2,02) auf 10,6 % (sx=2,23). Die prozentuale Steigerung betrug 19,5 % und wurde als mittelgradig eingeordnet. (Abb. 2)

2.1.1. Einfluß von Azetylsalizylsäure auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Azetylsalizylsäure (10^{-3} M) steigerte die Anti-IgE vermittelte Histaminfreisetzung bei allen Konzentrationen (Abb. 6). Das Signifikanzniveau betrug bei der Anti-IgE Verdünnung 10^{-2} $p \leq 0,05$.

Die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit den Anti-IgE-Verdünnungen 10^{-2} und 10^{-3} ohne Antiphlogistikum betrug durchschnittlich 8,9 % (mittlerer Fehler des Mittelwertes sx=1,74) bzw. 10,3 % (sx=2,43), unter Präinkubation mit Azetylsalizylsäure 15,3 % (sx=2,5) bzw. 15,2 % (sx=3,05).



* = $p \leq 0,05$



= TCM-Puffer



= Azetylsalizylsäure (n=9) 10⁻³ M



= Azetylsalizylsäure bei Patienten mit Tetrazyklinmedikation (n=2)

Abb. 6: Einfluß von Azetylsalizylsäure (10⁻³ M) auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

In dieser Untersuchungsgruppe befanden sich drei Frauen, von denen eine an Akne, zwei an perioraler Dermatitis litten. Eine Patientin mit Akne und eine Patientin mit perioraler Dermatitis hatten seit mehreren Wochen Tetrazykline (Minocyclin und Doxycyclin) erhalten.

Die beiden Patientinnen mit Tetrazyklinmedikation wiesen die höchsten Histaminfreisetzungsraten unter Anti-IgE Stimulation nach Azetylsalizylsäurepräinkubation auf: 51,4 % (sx=6,97) bzw. 61,1 % (sx=7,65).

Die Patientinnen wiesen eine leichte Erhöhung der spontanen Histaminfreisetzung auf (11,4 % bzw. 15,9 %). Am selben Tag, an dem die Analyse durchgeführt wurde, wies ein Patient mit Hymenopterengiftallergie (Wespe) bei identischer Behandlung der Leukozyten im selben Versuchsansatz ein dem übrigen Patientenkollektiv ähnliches Reaktionsmuster nach Azetylsalizylsäurepräinkubation auf.

Die nachfolgende Tabelle vergleicht die Reaktion der beiden Patientinnen mit Tetrazyklinmedikation (Nr. 5 und 7) mit einem Patienten des selben Untersuchungstags mit Wespengiftallergie (Nr. 6) und einer Patientin mit perioraler Dermatitis ohne Tetrazyklinmedikation (Nr. 8):

Präinkubation "ohne"

Pat. Nr.	Leerwert (%)	Anti-IgE 10^{-2}	Anti-IgE 10^{-3}
5	11,4	8,1	16,3
7	15,9	3,0	2,0
6	17,8	5,9	11,1
8	16,6	20,0	27,8

Präinkubation mit Azetylsalizylsäure 10^{-3} M

5	12,5	58,3	68,8
7	18,2	44,4	53,5
6	22,5	10,4	10,4
8	16,1	19,3	21,5

2.2.2. Azetylsalizylsäurewirkung auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Azetylsalizylsäure 10^{-3} M bewirkte bei keiner C5a-Verdünnung eine Änderung der Histaminfreisetzung (Abb. 7). C5a unverdünnt, 10^{-1} und 10^{-2} bewirkte ohne Azetylsalizylsäure

5,7 % (sx=1,01), 3,7 % (sx=0,68) und 2,0 % (sx=0,71);

mit Azetylsalizylsäure

5,3 % (sx=0,97), 3,4 % (sx=0,90) und 2,1 % (sx=0,69)

Histaminfreisetzung.

Die Leukozyten der Patientinnen mit Tetracyclinmedikation reagierten auch auf die Stimulation mit C5a unverdünnt, 10^{-1} und 10^{-2} verdünnt bei vorheriger Präinkubation mit Azetylsalizylsäure mit einer sehr starken Steigerung der Histaminausschüttung:

37,1 % (sx=12,92), 37,0 % (sx=4,65), und 57,5 % (sx=9,08).

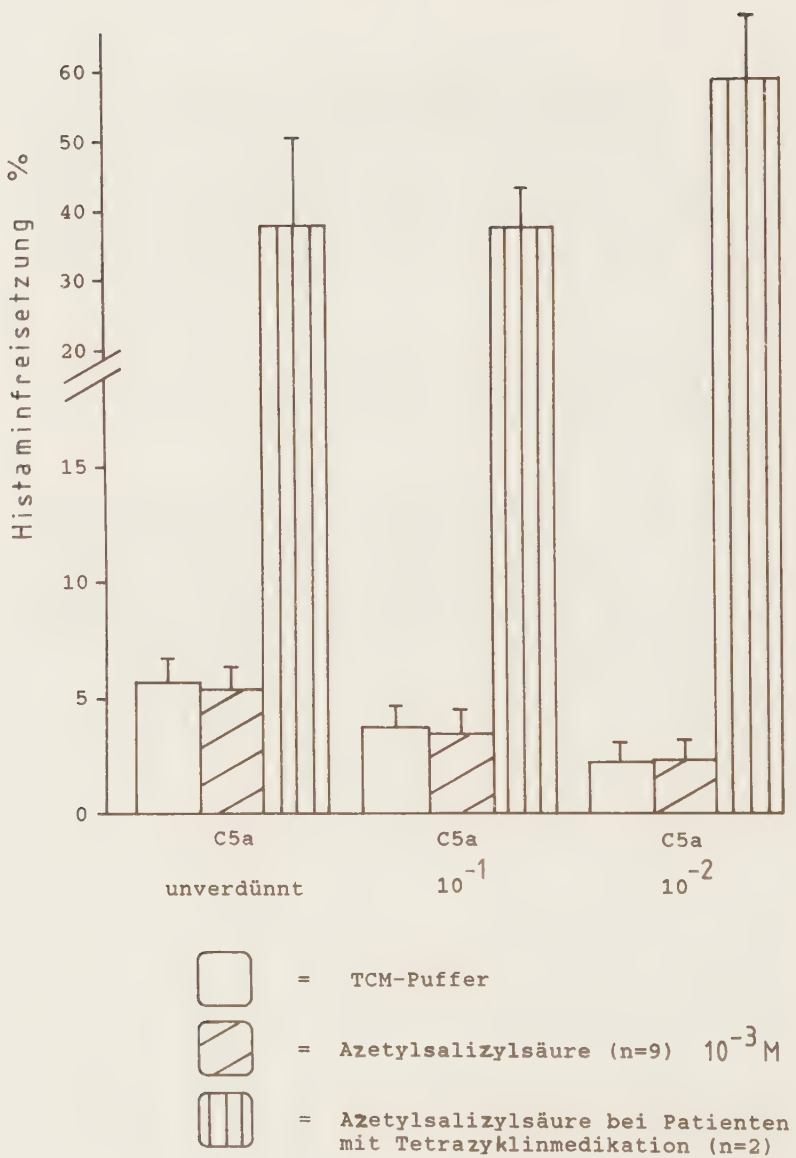


Abb. 7: Einfluß von Azetylsalizylsäure (10^{-3} M) auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Die folgende Tabelle zeigt die Werte der Patientinnen mit Tetrazyklinmedikation (Nr. 5 und 7), eines Patienten mit Wespengiftallergie des selben Untersuchungstages (Nr. 6) und einer Patientin mit perioraler Dermatitis (Nr. 8):

Präinkubation "ohne"

Pat. Nr.	Leerwert (%)	C5a unverd.	C5a 10^{-1}
5	11,4	1,6	0
7	15,9	-	-
6	17,8	8,2	3,7
8	16,6	2,2	2,2

Präinkubation mit Acetylsalicylsäure 10^{-3} M

Pat. Nr.	Leerwert (%)	C5a unverd.	C5a 10^{-1}
5	12,5	50,0	41,6
7	18,2	24,2	32,3
6	22,5	5,6	3,2
8	16,1	2,2	-

2.3. Diclofenac

Diclofenac (10^{-3} M) steigerte die spontane Histaminfreisetzung von 14,5 % ($sx=0,85$) auf 19,4 % ($sx=1,08$), was einer mittelgradigen prozentualen Steigerung von 30,6 % entsprach. (Abb. 2)

2.3.1. Einfluß von Diclofenac auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Diclofenac in einer Konzentration von 10^{-3} M hemmte die durch Anti-IgE vermittelte Stimulation der basophilen Granulozyten bei allen verwendeten Verdünnungsstufen von Anti-IgE (Abb. 8).

Die Histaminfreisetzung wurde bei den Verdünnungen von Anti-IgE 10^{-2} , 10^{-3} und 10^{-4} von 10,1 % ($sx=2,23$), 11,5 % ($sx=2,76$) und 5,0 % ($sx=0,64$) durch vorherige Inkubation der Zellen mit Diclofenac auf

7,1 % ($sx=1,00$), 4,9 % ($sx=1,12$) und 1,9 % ($sx=0,88$) reduziert.

Bei der Anti-IgE-Verdünnung 10^{-3} waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p \leq 0.05$).

Wegen der vergleichsweise niedrigen Freisetzungsrates bei Anti-IgE 10^{-4} und der Möglichkeit, daß die Zellmenge für alle Analysen nicht ausreicht, wurde diese Verdünnung nur in 8 Fällen untersucht.

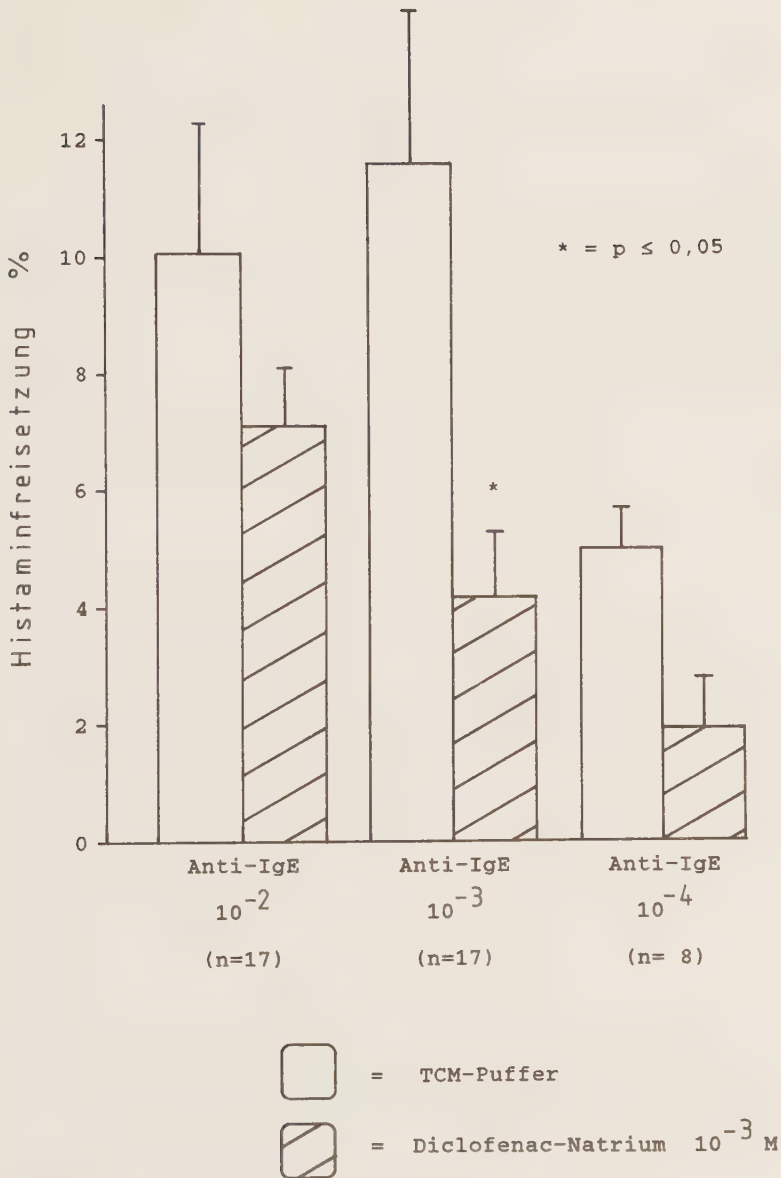


Abb. 8: Einfluß von Diclofenac-Natrium (10^{-3} M) auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

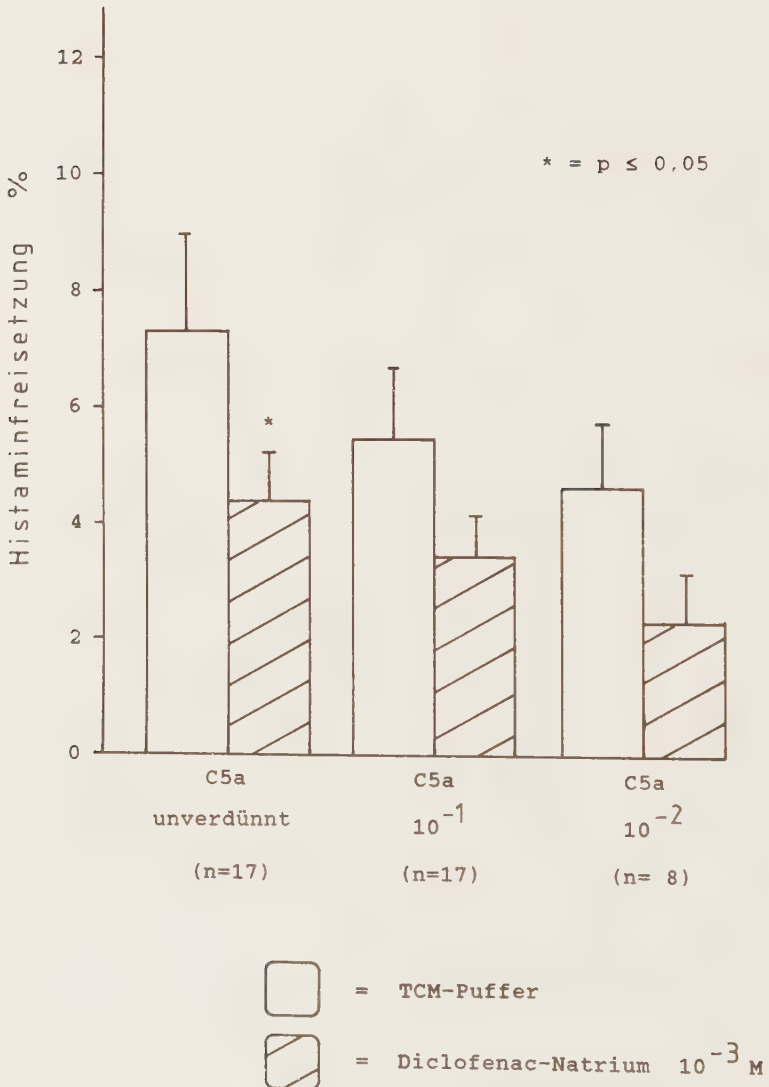


Abb. 9: Einfluß von Diclofenac-Natrium (10^{-3} M) auf die C5a-Induzierte Histaminfreisetzung

2.3.2. Einfluß von Diclofenac auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Diclofenac (10^{-3} M) hemmte die C5a-induzierte Histaminfreisetzung bei C5a unverdünnt signifikant ($p \leq 0,05$). Von Ausgangswerten bei alleiniger Stimulation der Zellen mit C5a unverdünnt, 10^{-1} und 10^{-2} verdünnt von 7,3 % ($sx=1,70$), 5,5 % ($sx=1,29$) und 4,6 % ($sx=1,26$) bewirkte die Stimulation durch C5a nach Behandlung der Zellen mit Diclofenac nur noch 4,3 % ($sx=0,88$), 3,4 % ($sx=0,72$) und 2,3 % ($sx=0,72$) Histaminfreisetzung. (Abb. 9)

2.4. Benoxaprofen

Benoxaprofen steigerte die spontane Histaminfreisetzung bei allen Untersuchungen (ausgenommen eine Patientin mit Necrobiosis lipoidica erheblich) von durchschnittlich 6,3 % ($sx=1,38$) auf 10,5 % ($sx=1,73$). Die prozentuale Steigerung betrug 66,1 % und wurde als hoch eingestuft. (Abb. 2)

2.4.1. Einfluß von Benoxaprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

In Abb. 10 wurde die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit Anti-IgE und zusätzlicher Präinkubation mit Benoxaprofen dargestellt. Bei dieser Untersuchung wurde bei allen Probanden die Histaminfreisetzung gesteigert (nicht signifikant). Von durchschnittlichen Anti-IgE Ausgangsstimulationswerten von 14,4 % ($sx=5,47$) und 18,1 % ($sx=9,03$) wurde die Histaminfreisetzung auf

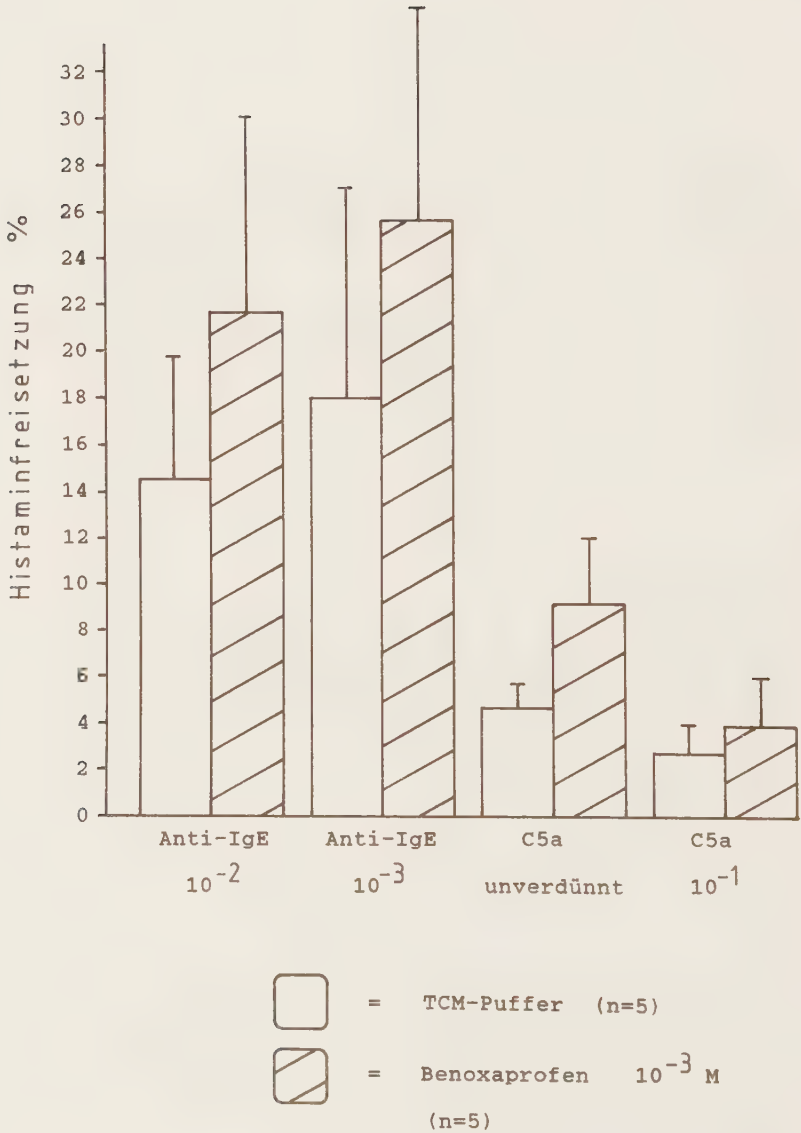


Abb. 10: Einfluß von Benoxaprofen (10^{-3} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

21,7 % (sx=8,40) und 25,7 % (sx=9,23) gesteigert.

2.4.2 Einfluß von Benoxaprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Ebenfalls in Abb. 10 wurde der Einfluß von Benoxaprofen auf die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit C5a dargestellt. Die C5a-induzierte Histaminfreisetzung betrug mit C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt

4,7 % (sx=1,12) und 2,6 % (sx=1,25),
nach zusätzlicher Präinkubation mit Benoxaprofen
9,2 % (sx=3,55) und 3,9 % (sx=2,40).

2.5. Carprofen

Die spontane Histaminfreisetzung wurde von 15,3 % (sx=1,27) auf 42,3 % (sx=6,09) erhöht. Dies ergab die höchste prozentuale Steigerungsrate von 177 % (Abb. 2).

2.5.1. Einfluß von Carprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Carprofen (10^{-3} M) bewirkte eine Erhöhung der Histaminfreisetzung (Abb. 11). Von Anti-IgE-Stimulationswerten von

4,2 % (sx=1,29) bei Anti-IgE 10^{-2} und
3,4 % (sx=1,67) bei Anti-IgE 10^{-3} wurde die
Histaminfreisetzung unter Carprofenpräinkubation auf
15,3 % (sx=4,19) bzw. 14,8 % (sx=5,49) statistisch
signifikant ($p \leq 0,05$) gesteigert.

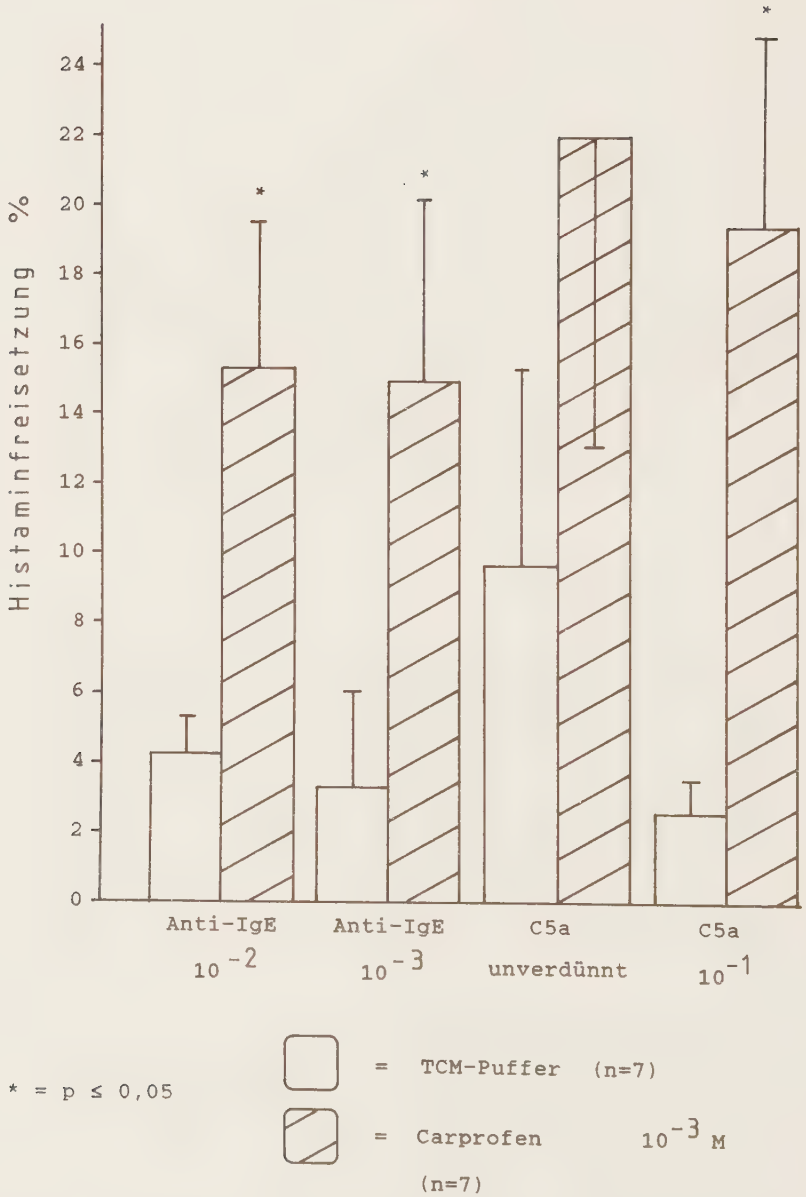


Abb. 11: Einfluß von Carprofen (10^{-3} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

2.5.2. Einfluß von Carprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Die C5a-vermittelte Histaminfreisetzung wurde unter dem Einfluß von Carprofen gesteigert (Abb. 11).

Die Freisetzungsrates betrug bei C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt

9,7 % ($s_x=5,57$) und 2,6 % ($s_x=1,02$) und nach Präinkubation mit Carprofen

21,90 % ($f=8,54$) und 19,03 % ($f=5,06$).

Die Steigerung war bei C5a 10^{-1} statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

2.6. Indoprofen

Indoprofen steigerte die spontane Histaminfreisetzung von 6,3 % ($sx=1,38$) auf 8,0 % ($sx=0,74$), was einer mittelgradigen prozentualen Steigerung von 26,9 % entspricht.

2.6.1. Einfluß von Indoprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Die Präinkubation mit Indoprofen in einer Konzentration von 10^{-3} M bewirkte keine Veränderung der Histaminfreisetzung unter Anti-IgE-Stimulation (Abb. 12).

Die Stimulationswerte von Anti-IgE bei der Verdünnung 10^{-2} und 10^{-3} betrugen

14,4 % ($sx=5,47$) und 18,1 % ($sx=9,03$).

Unter Einwirkung von Indoprofen ergaben sich Histaminfreisetzungswerte von

14,7 % ($sx=5,54$) und 18,1 % ($sx=9,06$).

2.6.2. Einfluß von Indoprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Indoprofen erhöhte andeutungsweise (nicht signifikant) die durch C5a-Stimulation vermittelte Histaminfreisetzung (Abb. 12).

Die Histaminfreisetzung unter C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt betrug

4,7 % ($sx=1,12$) und 2,6 % ($sx=1,25$).

Unter dem zusätzlichen Einfluß von Indoprofen wurden

5,8 % ($sx=2,15$) und 6,2 % ($sx=3,76$) gemessen.

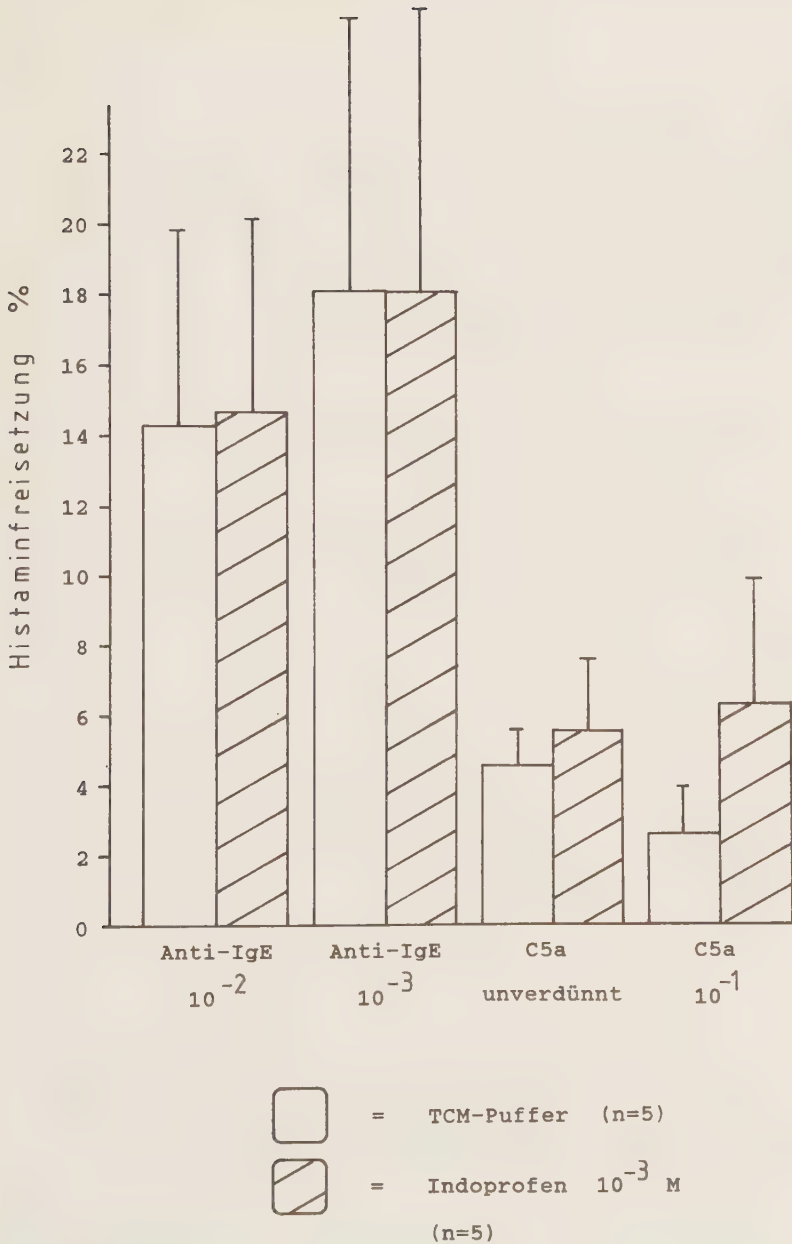


Abb. 12: Einfluß von Indoprofen (10^{-3} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

2.7. Tiaprofensäure

Tiaprofensäure wurde in die Gruppe der Medikamente eingeordnet, die die spontane Histaminfreisetzung nur wenig erhöhen. Bei einem Mittelwert von 10,5 % ($s_x=2,07$) spontaner Histaminfreisetzung steigerte Tiaprofensäure (10^{-3} M) auf einen Mittelwert von 11,1 % ($s_x=1,94$). Die prozentuale Steigerungsrate betrug 5,6 % (Abb. 2).

2.7.1. Einfluß von Tiaprofensäure auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Tiaprofensäure (10^{-3} M) bewirkte andeutungsweise (nicht signifikant) eine Erniedrigung der Histaminfreisetzung bei der Stimulation der Leukozyten mit Anti-IgE (Abb. 13).

An Stimulationswerten bei Anti-IgE-Verdünnungen von 10^{-2} , 10^{-3} und 10^{-4} ergaben sich 8,7 % ($s_x=1,81$), 10,5 % ($s_x=2,68$) bzw. 3,4 % ($s_x=1,18$) Histaminfreisetzung. Nach Vorinkubation der Leukozytensuspension mit Tiaprofensäure wurden 7,0 % ($s_x=1,05$), 6,8 % ($s_x=2,47$) und 2,0 % ($s_x=0,59$) Histaminfreisetzung gemessen.

2.7.2. Einfluß von Tiaprofensäure auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Tiaprofensäure bewirkte keine Veränderung der Histaminfreisetzung unter C5a-Stimulation. Bei der C5a-Verdünnung 10^{-1} wurde ein Trend zur Erniedrigung der Histaminfreisetzung (nicht signifikant) beobachtet. (Abb. 13).

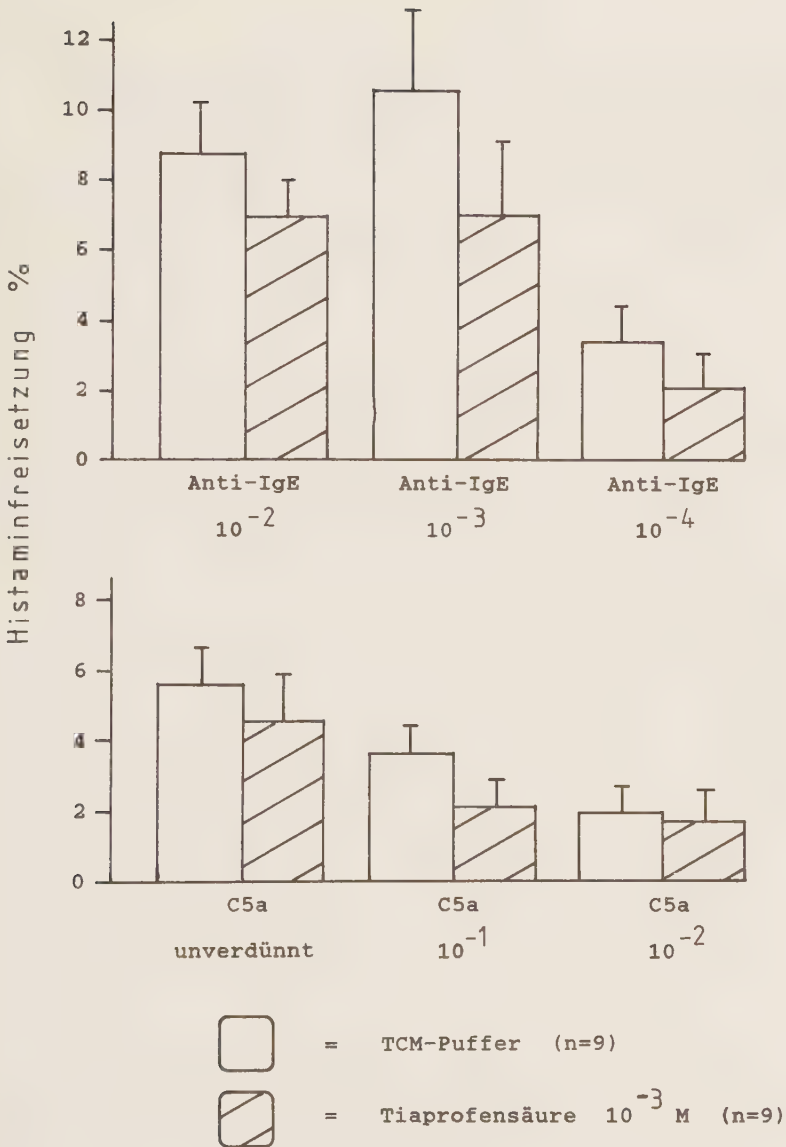


Abb. 13: Einfluß von Tiapropensäure (10^{-3} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Bei C5a unverdünnt, 10^{-1} und 10^{-2} verdünnt wurden 5,7 % (sx=1,11), 3,5 % (sx=0,84) und 2,0 % (sx=0,78) und nach Vorinkubation mit Tiaprofensäure 4,5 % (sx=1,41), 2,1 % (sx=0,81) und 1,8 % (sx=0,95) Histaminfreisetzung gemessen.

2.8. Ketoprofen

Ketoprofen wurde der Substanzgruppe mit niedriger Steigerungsrate der spontanen Histaminfreisetzung zugeordnet.

Von 10,0 % (sx=1,56) spontaner Histaminfreisetzung steigerte Ketoprofen (10^{-3} M) auf 10,3 % (sx=1,64) Histaminfreisetzung, was einer prozentualen Steigerung von 3,5 % entsprach.

Dies war zugleich die niedrigste Steigerungsrate aller verwendeten Substanzen.

2.8.1. Einfluß von Ketoprofen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Ketoprofen (10^{-3} M) bewirkte eine Tendenz zur Erhöhung der Histaminfreisetzung unter Stimulation mit Anti-IgE. Diese Erhöhung war bei der Anti-IgE-Verdünnung von 10^{-2} stärker ausgeprägt, aber nicht signifikant (Abb. 14). Bei Anti-IgE-Verdünnungen von 10^{-2} und 10^{-3} ergaben sich

10,2 % (sx=2,92) und 11,7 % (sx=3,58) Histaminfreisetzung.

Nach Vorinkubation mit Ketoprofen wurden 13,1 % (sx=3,12) und 12,1 % (sx=2,79) Histaminfreisetzung gemessen.

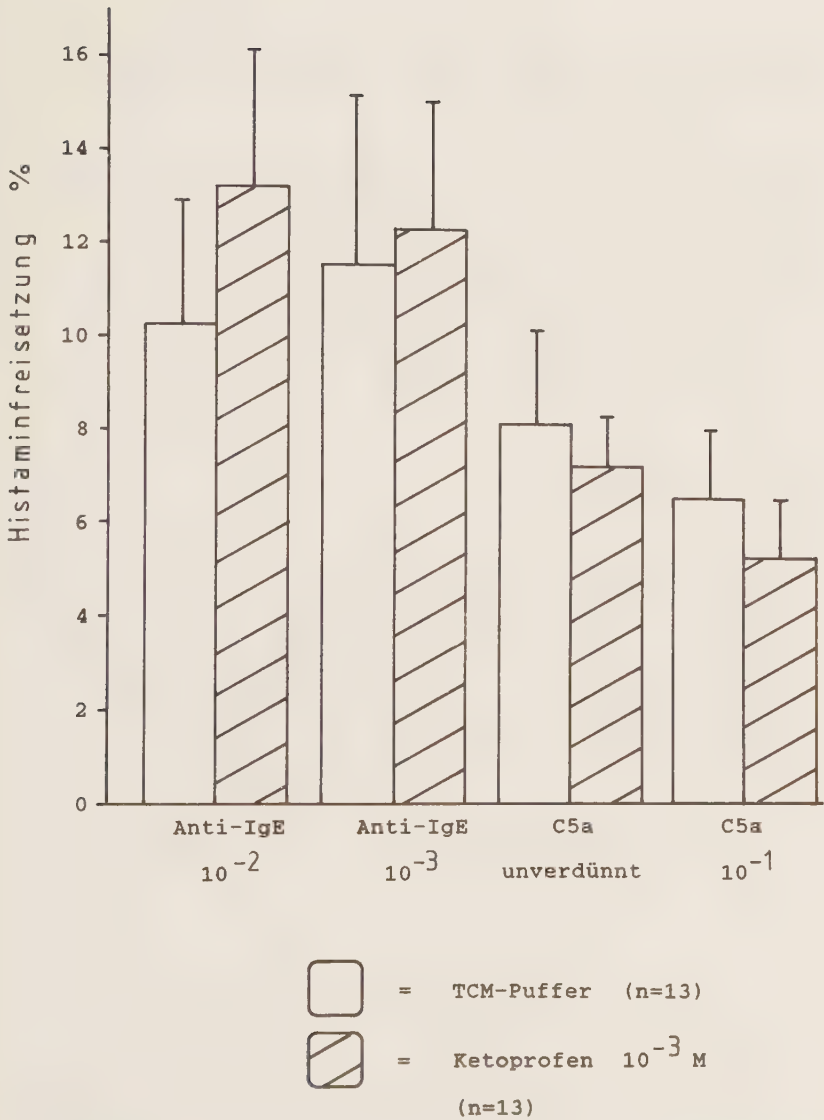


Abb. 14: Einfluß von Ketoprofen (10^{-3} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

2.8.2. Einfluß von Ketoprofen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Ketoprofen erhöhte die Histaminfreisetzung bei Stimulation mit C5a nicht (Abb. 14). Bei Stimulation der Zellen mit C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt wurden 8,0 % (sx=2,16) und 6,5 % (sx=1,56), bei vorheriger Inkubation mit Ketoprofen 7,2 % (sx=1,20) und 5,3 % (sx=1,10) Histaminfreisetzung gemessen.

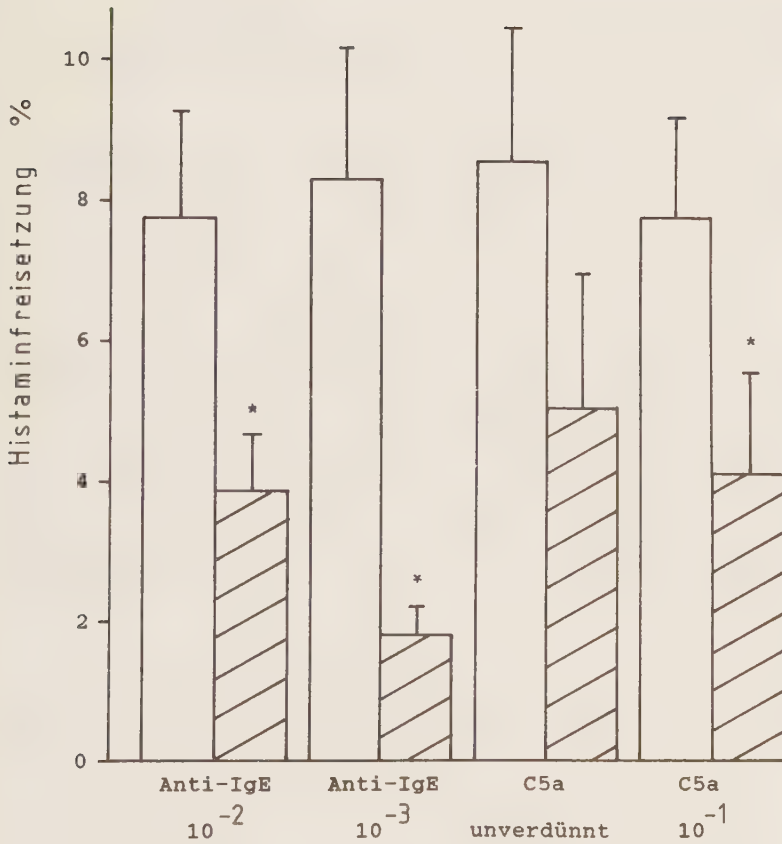
2.9. 8-Methoxypsoralen

Die spontane Histaminfreisetzung wurde auch durch 8-Methoxypsoralen (10^{-4} M) gesteigert. Von einem Mittelwert von 14,5 % (sx=1,00) spontaner Histaminfreisetzung wurde auf 17,9 % (sx=0,96) gesteigert, was einer prozentualen Steigerung um 23,5 % entsprach (Abb. 2). Damit wurde 8-Methoxypsoralen der Medikamentengruppe mit mittelgradiger Steigerungsrate zugeordnet.

Am Arbeitsplatz konnte mit dem Centra-UV-Dosimeter (Osram, München) keine UV-Strahlung ($0,00 \text{ J/cm}^2$) gemessen werden.

2.9.1. Einfluß von 8-Methoxypsoralen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung

Die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit Anti-IgE wird von 8-Methoxypsoralen (10^{-4} M) gehemmt (Abb. 15). Die Histaminfreisetzung unter Anti-IgE-Stimulation mit den Verdünnungen 10^{-2} und 10^{-3} ergab 7,9 % (sx=1,60) und 8,3 % (sx=1,97).



* = $p \leq 0,05$



= TCM-Puffer



= 8-Methoxypsoralen 10^{-4} M

(n=14)

Abb. 15: Einfluß von 8-Methoxypsoralen (10^{-4} M) auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung

Die Vorinkubation mit 8-Methoxypsoralen bewirkte eine Erniedrigung der Histaminausschüttung auf

3,9 % (sx=0,83) und 1,8 % (sx=0,54).

Bei beiden Konzentrationen waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

2.9.2. Einfluß von 8-Methoxypsoralen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung

8-Methoxypsoralen verminderte die Histaminfreisetzung unter Stimulation mit C5a (Abb.15). Bei Stimulation mit C5a unverdünnt und 10^{-1} verdünnt ergaben sich

8,4 % (sx=1,94) bzw. 7,8 % (sx=1,47) Histaminfreisetzung. Nach Vorinkubation mit 8-Methoxypsoralen wurden 5,1 % (sx=2,02) bzw. 4,2 % (sx=1,58) Histaminfreisetzung gemessen. Bei C5a 10^{-1} waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

3. Untersuchung an Leukozyten von Patienten mit Vasculitis

Vier Patienten mit Vasculitis allergica sollen getrennt betrachtet werden. Zusätzliche Laborbefunde werden in einer anschließenden Tabelle dargestellt.

Fall 1: Die Patientin, B. A., geb. 5. 10. 02, litt unter schmerzhaften prätibialen Ulzerationen bei chronisch rezidivierender Vasculitis allergica unbekannter Ätiologie. Außer den in untenstehender Tabelle genannten Befunden wies sie Antikörper gegen Hepatitis A-Virus und Blutzuckerwerte zwischen 160 und 360 mg/100 ml auf. Histologisch wurde der Restzustand einer leukozytoklastischen Vasculitis mit vereinzelt Hämorrhagien gefunden.

Fall 2: Die Patientin K. C., geb. 3. 7. 39, litt unter einem Anfallsleiden und wurde mit Apidan (Phenytoin, Phenobarbital, Bromnatrium, Bromammonium) behandelt. Sie wies eine Kreatinkinase von 156 U/l (N: bis 70 U/l) und massenhaft Erythrozyten im Urin auf. Histologisch wurden ein peri- und intravaskuläres Infiltrat und Hämorrhagien im Sinne einer leukozytoklastischen Vaskulitis gefunden. Nach Absetzen von Apidan trat eine Besserung ein.

Fall 3: Der Patient P. W., geb. 10. 6. 66, wurde unter dem Verdacht einer infekta allergischen Vaskulitis stationär aufgenommen. Er wies einen Antistreptolysintiter von 600 und einen Anti-DNase-Titer von ebenfalls 600 und Eiweiß im Urin auf. Histologisch fand sich eine leukozytoklastische Vaskulitis. Wegen akuter Oberbauchbeschwerden wurde der Patient in die chirurgische Poli-

linik eingewiesen, wo ein perityphlitischer Abszeß operativ behandelt wurde.

Fall 4: Die Patientin S. A., geb. 4. 4. 09, hatte Thomapyrin (Azetylsalizylsäure, Paracetamol, Coffein) eingenommen. Die Hepatitisserologie erbrachte einen positiven Nachweis von Antikörpern gegen HBs und HBc, sowie von Antikörpern (IgG) gegen Hepatitis A-Virus.

Histologisch wurde eine hämorrhagische Vaskulitis, in den vorliegenden Schnitten jedoch ohne Zeichen von Leukozytoklasie gefunden. Nach Absetzen von Thomapyrin und einer Behandlung mit 40 mg Urbason (Methylprednisolon) stellte sich eine Besserung ein.

Nr	Leuko- zyten / μ l	BSG (1h/2h)	IgA mg/dl	C3 mg/dl	C4 mg/dl	CRP	Direkte Immun- fluoreszenz			
							IgG	IgM	IgA	C3
1	6900	30/66	328	109	17	(+)	(+)	(+)	(+)	+
2	12000	46/76	n.u.	133	26	+++		+	+	+
3	12700	3/13	564	153	37	n.u.		+		+
4	9800	75/100	591	120	21	+++	+		+	+

3.1. Der Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die spontane Histaminfreisetzung bei Vaskulitis-Patienten

Die Patienten mit Vaskulitis wiesen im Vergleich zu anderen Versuchsreihen eine normale spontane Histaminfreisetzung auf (durchschnittlich 6,5 % (sx=2,9)).

Unter dem Einfluß von Indometacin 2×10^{-6} M wurde bei der zweiten Patientin (Medikamentenallergie Apidan)

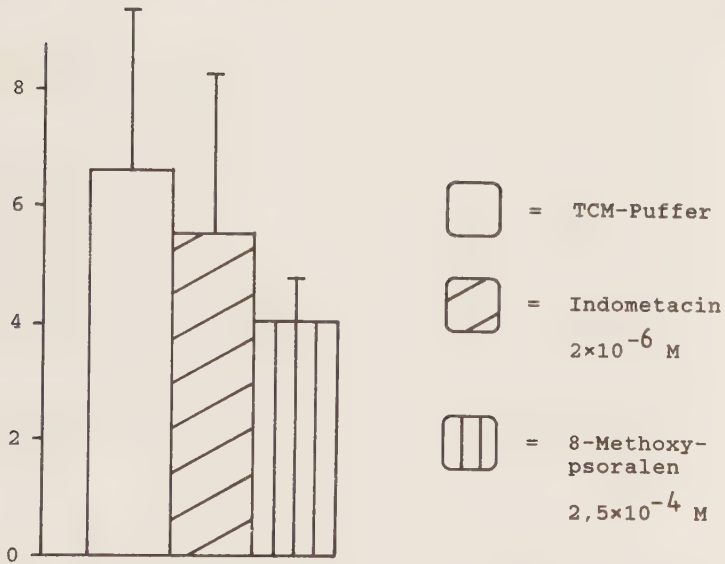


Abb. 16: Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die spontane Histaminfreisetzung bei Patienten mit Vasculitis (n=4)

eine deutlich niedrigere Histaminfreisetzung gemessen. Bei den anderen Patienten wurde keine Erhöhung festgestellt, wie dies bei einer großen Patientenzahl der Fall war.

Die durchschnittliche Histaminfreisetzung auf Indometacin betrug bei den Vaskulitis-Patienten 5,7 % (sx=2,80). (Abb. 16)

Bei 8-Methoxypsoralen $2,5 \times 10^{-4}$ M reagierten alle Patienten (mit einer Ausnahme, der vierten Patientin mit Medikamentenallergie auf Thomapyrin), mit einer Erniedrigung der Histaminfreisetzung. Die durchschnittliche Histaminfreisetzung auf 8-Methoxypsoralen betrug bei den Vaskulitis-Patienten 4,1 % (sx=0,7). (Abb. 16)

Dieser Effekt war dosisabhängig: 8-Methoxypsoralen in der Konzentration $2,5 \times 10^{-5}$ M bewirkte 4,7 % Histaminfreisetzung.

3.2. Der Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung bei Vaskulitis-Patienten

Indometacin führte zu einer geringen Erhöhung, 8-Methoxypsoralen führte zu einer geringen Erniedrigung der Histaminfreisetzung unter Anti-IgE-Stimulation.

(Abb. 17)

Es ergaben sich keine signifikanten Änderungen. Indometacin wurde in der Konzentration 2×10^{-6} M, 8-Methoxypsoralen bei $2,5 \times 10^{-4}$ M verwendet.

Bei der Stimulation mit Anti-IgE in den Verdünnungen 10^{-2} und 10^{-3} setzten die Zellen

26,3 % (sx=6,9) und 69,6 % (sx=3,7) Histamin frei.

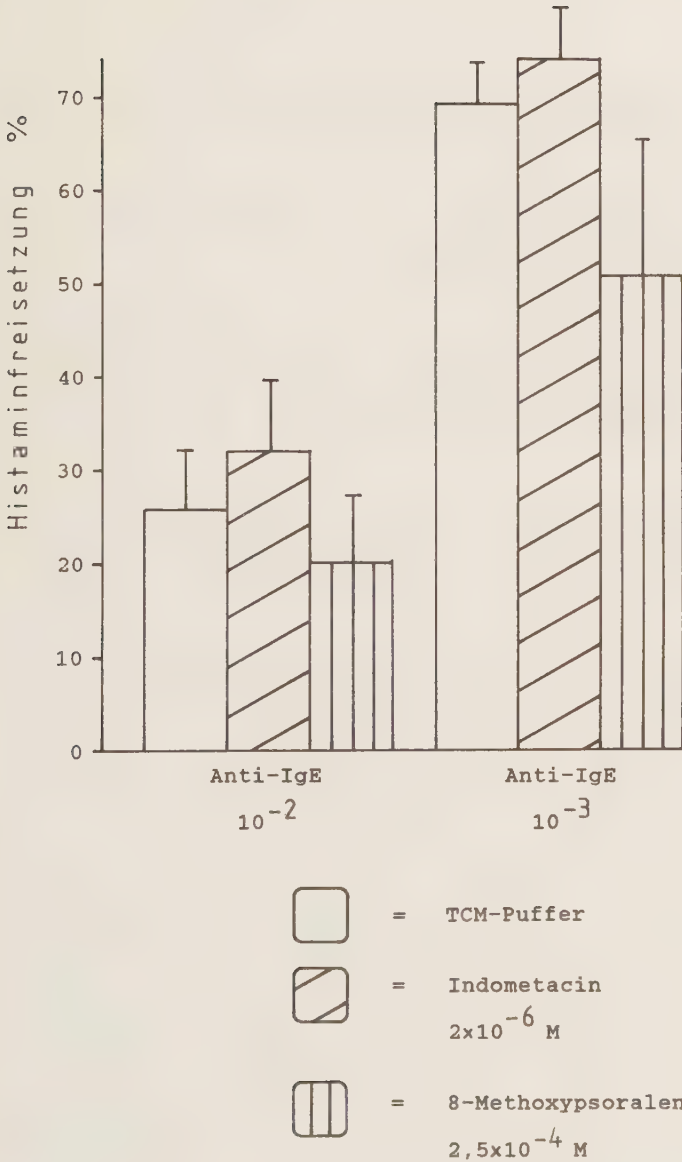


Abb. 17: Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung bei Patienten mit Vasculitis (n=4)

Nach vorheriger Inkubation mit Indometacin wurden
32,5 % (sx=7,7) und 73,3 % (sx=4,8),

-nach vorheriger Inkubation mit 8-Methoxypsoralen
20,3 % (sx=7,2) und 51,0 % (sx=16,7)
Histaminfreisetzung gemessen.

Die Effekte von Indometacin und 8-Methoxypsoralen waren
bei den Vaskulitis-Patienten nicht so ausgeprägt, wie
bei den vorangegangenen Untersuchungen.

3.3. Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die Stimulation mit C5a bei Vasculitispatienten

Unter dem Einfluß von Indometacin wurde bei dieser Pa-
tientengruppe durchschnittlich keine Erniedrigung der
C5a-induzierten Histaminfreisetzung gemessen.

Unter dem Einfluß von 8-Methoxypsoralen wurde eine
leichte Hemmung der Histaminfreisetzung bei Stimulation
mit C5a unverdünnt, eine deutliche Hemmung bei der C5a-
Verdünnung 10^{-1} beobachtet (Abb. 18).

Die erste Patientin wies eine Hemmung der C5a-induzier-
ten Histaminfreisetzung auf Indometacinpräinkubation
auf. Diese Patientin mit chronisch rezidivierender
Vasculitis und prätibialen Ulzerationen hatte mehrere
Wochen während des stationären Aufenthaltes Indometacin
in unterschiedlichen Dosierungen erhalten, - ohne eine
nennenswerte klinische Besserung. Zum Zeitpunkt der
Blutentnahme hatte sie länger als eine Woche kein Indo-
metacin mehr erhalten.

Unter der Stimulation mit C5a unverdünnt und 10^{-1} ver-
dünnt ergaben sich

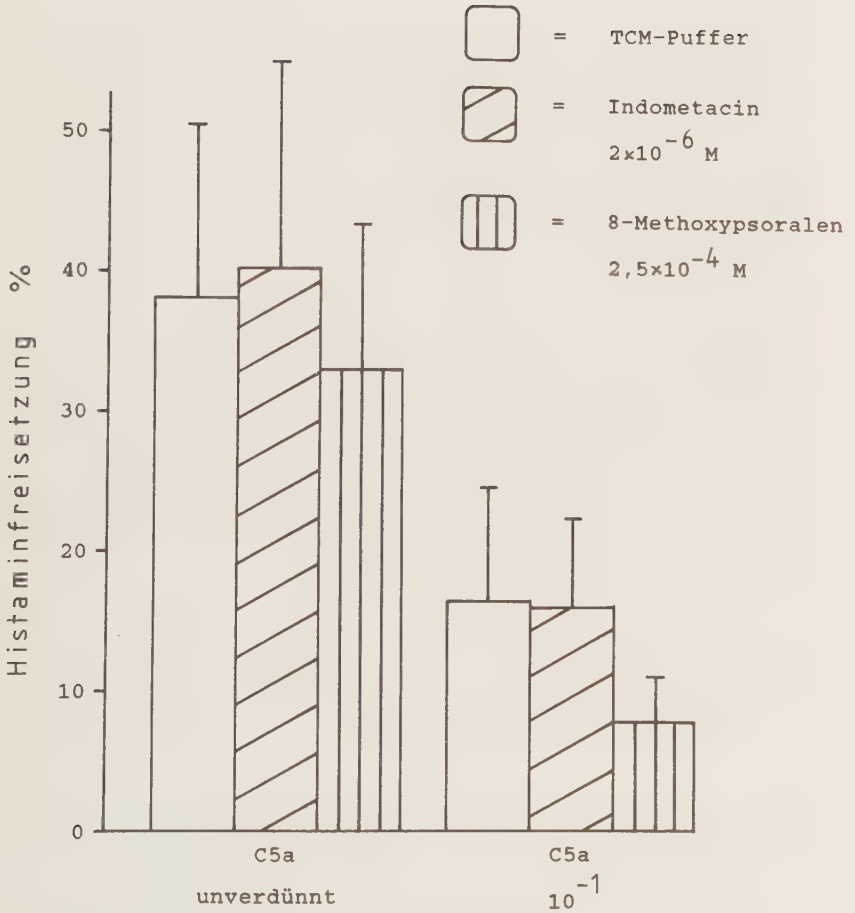


Abb. 18: Einfluß von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung bei Patienten mit Vasculitis (n=4)

38,0 % (sx=12,9) und 16,3 % (sx=7,6)
Histaminfreisetzung.

Bei Vorbehandlung der Zellen mit Indometacin wurden
40,1 % (sx=15,0) und 16,1 % (sx=6,8)
Histaminfreisetzung gemessen,

bei Vorbehandlung mit 8-Methoxypsoralen wurden
32,7 % (sx=10,3) und 8,0 % (sx=3,0)
Histaminfreisetzung gemessen.

Die Reaktion der basophilen Granulozyten von Vasculitispatienten unterschieden sich im wesentlichen von den anderen Patientengruppen durch eine nicht erhöhte spontane Histaminfreisetzung auf Indometacin und 8-Methoxypsoralen. Ebenso war der Effekt von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung nicht so deutlich ausgeprägt wie bei den übrigen Patienten.

D. DISKUSSION

Zur Untersuchung des Einflusses von Zyklooxygenasehemmern auf die Histaminfreisetzung wurden menschliche basophile Leukozyten mit einer Reihe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) inkubiert und deren Verhalten hierbei und bei zusätzlicher Stimulation durch Anti-IgE oder C5a anhand von Messungen der Histaminfreisetzung studiert.

Die verwendeten Substanzen wiesen quantitativ unterschiedliche Wirkungen auf die Histaminfreisetzung auf. Unter Stimulation mit Anti-IgE und C5a-aktiviertem Serum ergaben sich auch qualitative Unterschiede (z. B. Steigerung der Anti-IgE- und Hemmung der C5a-induzierten Reaktion), so daß neben der Cyclooxygenasehemmung auch andere Mechanismen zur Beeinflussung der Histaminfreisetzung diskutiert werden müssen.

Alle verwendeten Substanzen bewirkten eine Erhöhung der spontanen Histaminfreisetzung, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Dabei sind die Mechanismen, über die dieser Effekt vermittelt wird, unklar.

Die nichtsteroidalen Antiphlogistika wirken auf den Stoffwechsel der aus Membranphospholipiden entstehenden Arachidonsäure ein (129).

Die Arachidonsäure wird über zwei Wege metabolisiert: Die Enzyme Lipoxigenase und Zyklooxygenase.

Auf dem Zyklooxygenaseweg entstehen über die 11-Hydroperoxy-Eicosatetraensäure das hochaktive Prostaglandin H_2 , welches sehr schnell in die Prostaglandine E_2 , D_2 ,

$F_{2\alpha}$, und die Prostaglandine I_2 und $F_{1\alpha}$ oder in die Thromboxane übergeführt wird.

Auf dem Lipoxxygenaseweg entstehen über die 5-Hydroperoxy-eicosatetraensäure unter Sauerstoffaufnahme das Leukotrien A_4 , daraus die Leukotriene B_4 , C_4 und D_4 , welche sehr unterschiedliche biologische Eigenschaften aufweisen <129,194,195>.

Nichtsteroidale Antiphlogistika besitzen unterschiedlich stark ausgeprägte Wirkungen auf die Enzyme des Arachidonsäuremetabolismus <13,41,41 b,201 b>. Eine Hemmung des Zyclooxygenaseweges könnte einen verstärkten Abbau über den Lipoxxygenaseweg bewirken. Ein Lipoxxygenaseprodukt könnte für eine erhöhte Histaminfreisetzung verantwortlich sein <216>. Ein Vergleich des Effektes verschiedener Antiphlogistika auf die Histaminfreisetzung mit deren Fähigkeit, die Zyklooxygenase zu hemmen, könnte zu weiteren Aufschlüssen führen.

In Arbeiten aus unserem Labor von D. von der Helm <84> und U. Walz <186> wurde die Wirkung von Prostaglandinen auf die Histaminfreisetzung untersucht. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese, hervorgerufen durch eine Zyklooxygenasehemmung nach Präinkubation basophiler Leukozyten mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (Azetylsalicylsäure und Indomethacin) bewirkte eine Erhöhung der Histaminfreisetzung bei Stimulation der basophilen Leukozyten mit Anti-IgE. Durch Zugabe von Prostaglandin E_2 wurde diese Histaminfreisetzung unabhängig von der Zeit gehemmt.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ dagegen ist nicht in der Lage, die Histaminfreisetzung zu hemmen <163>.

Im folgenden sollen die Effekte der verschiedenen Substanzen im einzelnen diskutiert werden.

1. Benoxaprofen

DAWSON fand eine starke Prostaglandinsynthesehemmung von Ketoprofen, Diclofenac und Indometacin. Benoxaprofen wies nur eine schwache Hemmung auf. Dagegen war Benoxaprofen die Substanz, die am stärksten die Lipoxxygenase hemmte <41>.

Die Bildung von "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A), einem Lipoxxygenaseprodukt, wurde sowohl in sensibilisierten Meerschweinchen- als auch in sensibilisierten menschlichen Lungen, die mit Tyrodelösung perfundiert und mit Eialbumin stimuliert wurden, in dosisabhängiger Weise gehemmt.

Ratten wurden mit spezifischem (gegen Eialbumin gerichteten) IgE sensibilisiert und zwei Stunden später mit einer intraperitonealen Gabe von Eialbumin gereizt. Unter Einfluß von Benoxaprofen fand sich in der peritonealen Flüssigkeit hochsignifikant weniger "SRS-A".

Die Lipoxxygenaseaktivität der neutrophilen Granulozyten von Hasen, die mit radioaktiv markierter ¹⁴C-Arachidonsäure inkubiert waren, wurde durch Benoxaprofen dosisabhängig gehemmt.

Aus diesen Ergebnissen war ein positiver Effekt bei Asthma bronchiale zu vermuten. Bei Meerschweinchen ließ sich ein experimentell ausgelöster Bronchospasmus mit einer Benoxaprofendosis, die über der antiinflammatorisch wirksamen lag (10mg/kg KG), kontrollieren <41>.

Die Lipoxygenasehemmung von Benoxaprofen scheint in Suspensionen von neutrophilen Granulozyten stärker ausgeprägt zu sein als in Thrombozytensuspensionen <143b>.

Benoxaprofen ist ein außerordentlich wirksamer Hemmer (vergleichbar mit Prednisolon) der Migration von Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Dagegen wird die Phagozytose wurde erst in höheren Konzentrationen gehemmt <19,237>.

1982, wurde die Substanz vom Markt genommen, da tödliche cholestatische Hepatitiden in Zusammenhang mit Benoxaprofen aufgetreten waren.

Benoxaprofen war auch verantwortlich für die Auslösung von phototoxischen Reaktionen der Haut <105>, sowie für die Entstehung von medikamentösem Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse).

Die pathologischen Hautveränderungen waren abhängig von der Dosis. In Zusammenhang mit UV-A- und UV-B-Strahlung kam es zu erythematösen, urtikariellen, schmerzhaften und juckenden Hautreaktionen sowie später zu Onycholyse <51,166>. Es wurde diskutiert, ob die ausgeprägte lipoxygenasehemmende Wirkung in Zusammenhang mit den phototoxischen Reaktionen steht <166>.

Die phototoxische Reaktion der Haut auf Benoxaprofen, die bereits während der UV-Exposition mit Kribbeln und Erythem beginnt, unterscheidet sich von der durch Pso-ralene, wo die Hautreaktion nach Stunden noch nicht wahrnehmbar ist <51,105>.

In unseren Versuchen bewirkte Benoxaprofen ohne meßbare Einwirkung von UV-Strahlung eine verstärkte Freisetzung von Histamin aus Leukozyten.

Da Benoxaprofen nur ein schwacher Zyclooxygenasehemmer ist, könnten ausreichend protektive Substanzen wie Prostaglandin E₂ <83,84> gebildet werden; damit wäre eine niedrige Mediatorfreisetzung zu erwarten gewesen. Die Höhe der Histaminfreisetzung scheint in diesem Fall nicht mit dem Ausmaß der Zyklooxygenasehemmung zu korrelieren.

Das legt die Vermutung nahe, daß Benoxaprofen unabhängig vom Effekt auf den Arachidonsäurestoffwechsel direkt mit der Zellmembran von basophilen Granulozyten in einer Weise interferiert, daß eine erhöhte Mediatorfreisetzung resultiert. Auch das Auftreten cholestatischer Hepatitiden könnte als Folge einer Membranschädigung mit Funktionseinbuße erklärt werden.

LJUNGGREN et al. fanden, daß UV-A-vorbestrahltes (10,8 J/cm²) Benoxaprofen bei Erythrozyten ohne weiteren Lichteinfluß eine 20 %ige Hämolyse auszulösen vermag, während dies UV-B-vorbestrahltes Benoxaprofen nicht vermochte <120 b>. Bei UV-Bestrahlung der mit dem Medikament inkubierten Erythrozyten erwies sich Benoxaprofen als die am stärksten phototoxisch wirksame Substanz unter 11 verwendeten Antiphlogistika <120 c>.

FERGUSON et al. hatten früher schon mit einem ähnlichen Photohämolysetest und Wachstumshemmungstest von *Candida albicans* unter UV-Bestrahlung bei Benoxaprofenpräinkubation eine starke Phototoxizität der Substanz festgestellt, die hauptsächlich über Membraneffekte vermittelt zu sein schien <51 b>.

Im Gegensatz zu den Befunden an Erythrozyten zeigte Benoxapfen nur eine schwache Wirkung an basophilen Leukozyten (RING, PRZYBILLA et al. <174,188>). In dem Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test (PBHRT), in dem Leukozyten mit Antiphlogistika inkubiert und bestrahlt wurden, und dann die Histaminfreisetzung gemessen wurde, erwies sich Benoxapfen nur als schwach mediator-freisetzend unter UV-Lichtbestrahlung.

KOCHEVAR et al. unternahmen unter der Vorstellung, daß nichtsteroidale Antiphlogistika Zellmembranen (z.B. Mastzellen) lichtempfindlich machen könnten, Versuche mit Erythrozyten, bei denen unter Einfluß von Benoxapfen eine sauerstoffabhängige und eine sauerstoffunabhängige (nicht beeinflussbar durch Zugabe von Superoxid-Dismutase) Membranveränderung gefunden wurde. Durch Zugabe von 0,03 % Albumin wurde die toxische Wirkung aufgehoben <105>.

Dies könnte auch zeigen, daß Benoxapfen alleine einen Zellmembranschaden zu bewirken vermag. Dies wäre sicher konzentrationsabhängig und von der Funktion der Eliminationsmechanismen und Proteinbindungskapazität des jeweiligen Patienten abhängig <77>. Benoxapfen scheint eine höhere Affinität zu Albumin als zu Zellmembranen aufzuweisen.

2. Carprofen

Phototoxische Reaktionen sind für sehr viele nichtsteroidale Antiphlogistika beschrieben <2,11,17,51,57,60,166,169,172,175,188,217>.

Carprofen ist eine Substanz, die klinisch häufiger damit in Zusammenhang gebracht wird <17,60,166,169>. Es

besitzt wie Benoxaprofen photosensibilisierende Eigenschaften im Bereich von UV-A und UV-B <166>.

Carprofen hemmt die Phagozytose und Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten stark, vergleichbar mit Hydrocortison. Die Leukozytenmigration wird deutlich schwächer gehemmt, wozu erheblich höhere Konzentrationen des Medikaments erforderlich sind <227>.

Bei Carprofen fanden wir stark erhöhte Histaminfreisetzungsraten. Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit der Untersuchung von PRZYBILLA, RING et al., die den Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test verwendeten <172 174,188>. In der auch von uns verwendeten Konzentration von 10^{-3} M, bei der die Leukozytenmigration erst effektiv gehemmt wird <227>, bewirkte Carprofen eine Histaminfreisetzung von 27 %. Bei der UV-A-Bestrahlungsdosis von 25 J/cm² im Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test wurde eine Histaminfreisetzung von 40 % gemessen <174>. Auch in vivo, in Versuchen an Mäusen, wurde eine Phototoxizität von Carprofen nachgewiesen <120 d>.

Klinischen Berichten zufolge scheinen sowohl phototoxische <60> als auch photoallergische Mechanismen praktisch bedeutsam zu sein.

Aufgrund unserer Versuche kann eine zusätzliche Ursache wie eine unerwünschte Interferenz des Medikaments mit der Zellmembran nicht ausgeschlossen werden. Nur Benoxaprofen setzte in vergleichbaren Größenordnungen Histamin frei. Aus der uns verfügbaren Literatur ergab sich jedoch kein Anhalt für eine Membrantoxizität von Carprofen.

3. Indoprofen

Bei der Durchführung der Versuche fand sich, daß Indoprofen eine starke Eigenfluoreszenz im Autoanalyzer zeigte. Somit sind auch nach Abzug der Eigenfluoreszenzleerwerte die Ergebnisse möglicherweise in ihrer Relation verzerrt.

Es könnte versucht werden, für die Untersuchung dieser Substanz am Autoanalyzer eine andere Wellenlänge zu wählen, bei der Histaminkonzentrationen noch gut gemessen werden können, ohne daß eine zu starke Eigenfluoreszenz von Indoprofen die Untersuchungsergebnisse beeinträchtigt.

Indoprofen verfügt über ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, weshalb es als (+)- oder als (-)-Isomer vorkommen kann. Die biologische Aktivität ist fast nur auf das (+)-Isomer zurückzuführen. Das (+)- dieser beiden optisch aktiven Enantiomere verfügt über die 20-fache antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit, und die 16 bis 17-fache Toxizität gegenüber seinem (-)-Isomer <21 b>.

Indoprofen erhöhte in unseren Versuchen die spontane Histaminfreisetzung, nicht jedoch die Anti-IgE-induzierte und nur leicht (nicht signifikant) die C5a-induzierte Histaminfreisetzung.

Die Prostaglandinsynthese wird durch Indoprofen mittelgradig gehemmt. STYGLES stellte nach oraler Applikation der Substanz in Nierenmarkgewebe von Ratten eine Hemmung der Produktion von Prostaglandin E₂ fest. Das Ausmaß lag zwischen dem des relativ starken Indometacin und dem der schwachen Acetylsalicylsäure <219 b>. Indoprofen bewirkt keine selektive Hemmung der Thromboxan-

oder Prostaglandinbildung <23 b>. Daher scheint die verminderte Prostaglandinbildung vorwiegend auf eine Zyklooxygenasehemmung zurückzuführen sein.

4. Tiaprofensäure

Tiaprofensäure beeinflusste die Histaminfreisetzung nur wenig. Weder die Anti-IgE- noch die C5a-induzierte Histaminfreisetzung wurde durch Tiaprofensäure verändert.

Dies ist insofern bemerkenswert, als die Substanz als potenter Zyklooxygenasehemmer die als protektiv geltende Prostaglandinbildung im allgemeinen effektiv zu hemmen vermag.

DERAEDT et al. verabreichten Ratten intraperitoneal Essigsäure, wodurch Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ vermutlich durch neutrophile Granulozyten oder zugrundegehende Makrophagen freigesetzt wurden. Durch Tiaprofensäure wurde die Prostaglandinausschüttung schon in niedriger Dosierung gehemmt <41 b>. Die Dosierung war die niedrigste von 16 verwendeten Antiphlogistika und Analgetika. Leider konnten hier die Prostaglandine, die über unterschiedliche Eigenschaften verfügen, nicht differenziert werden.

Bei in vitro Untersuchungen von menschlichen Thrombozyten, stellten SCHRÖR et al. eine starke Reduktion der Thromboxanbildung, einem Thrombozytenzyklooxygenaseprodukt und Mediator der Thrombozytenaggregation und Leukozytenmigration, fest. Des weiteren wurden Koronararterien aus Rinderherzen in Ringe geschnitten und mit Arachidonsäure inkubiert, wodurch es zu einer zeit- und

dosisabhängigen Prostaglandin I₂-Bildung kam. Wurden die Ringe mit Antiphlogistika behandelt, so ergaben sich dosisabhängige Hemmungen der Prostaglandin I₂-Bildung. Hier verhielt sich Tiaprofensäure deutlich schwächer als die übrigen Antiphlogistika (Indometacin, Diclofenac, Meclofenamat). Die Thrombozytenlipoxigenase wurde erst in hoher Dosierung gehemmt <201 b>.

So wird deutlich, daß verschiedene Antiphlogistika in verschiedenen Geweben eine unterschiedlich starke Zykllooxygenasehemmung bewirken können.

Tiaprofensäure könnte trotz starker Zykllooxygenasehemmung eine ausreichende Bildung des labilen Prostaglandin I₂ zulassen, woraus das protektive Prostaglandin E₂ gebildet werden kann.

In einer Untersuchung von PRZYBILLA et al. wurden an 177 Patienten, die sich zur Abklärung einer pathologischen Lichtreaktion in der Klinik einfanden, Photopatchtestungen mit nichtsteroidalen Antiphlogistika durchgeführt, wobei nur 4 Patienten spezifische anamnesticke Hinweise boten. Bei weitem am häufigsten führten Tiaprofensäure und Carprofen (bei ca. einem Viertel der Patienten) zu einer pathologischen Reaktion. Nur 20 % der Patienten wiesen gleichzeitig eine Reaktion gegen Tiaprofensäure und Carprofen auf <175>.

Weitere Hinweise für eine Phototoxizität ergeben sich aus dem Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test, bei dem das Medikament hohe Histaminfreisetzungsraten bewirkte <174,188,202>, sowie bei in vivo Versuchen mit Mäusen <120 d>.

Aus den Literaturbefunden und unseren eigenen Ergebnissen ist zu schließen, daß Tiaprofensäure im allgemeinen

erst bei Anwesenheit von UV-Licht eine mediatorfreisetzende Wirkung zu entfalten vermag.

5. Ketoprofen

Ketoprofen bewirkte in unseren Versuchen eine geringe Erhöhung der spontanen und der Anti-IgE-induzierten Histaminfreisetzung. Bei der C5a-induzierten Histaminfreisetzung bewirkte Ketoprofen keine Erhöhung der Histaminfreisetzung.

BOUGHTON-SMITH und WHITTLE fanden für Ketoprofen an verschiedenen tierischen Geweben wie Ratten- und Hundemagenschleimhaut sowie an Ileum und Duodenum relativ stark ausgeprägte Hemmungen der Zyklooxygenase gemessen an der Prostazyklinbildung <13>.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bereits besprochenen Arbeiten <41,41 b>.

In einer Literatursuche (Anfrage bei Firma Bayropharm, Leverkusen) konnte ich keine Berichte über klinische Fälle von phototoxischen Reaktionen durch Ketoprofen finden.

Dennoch wurden in einer Photopatchtestuntersuchung an unserer Klinik 3,8 % positive Reaktionen bei Patienten ohne spezielle Anamnese für Ketoprofenüberempfindlichkeit gefunden <175>.

In vivo Versuche mit Mäusen erbrachten keinen Anhalt für eine Phototoxizität des Medikaments <120 d>. Der selbe Untersucher fand jedoch im Photohämolysetest, in dem Erythrozyten in Antiphlogistikalösung inkubiert und anschließend bestrahlt werden eine außerordentlich

starke Hämolyse, vergleichbar mit der von Benoxaprofen <120 c>.

Auch im Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test zeigte Ketoprofen eine starke phototoxische Aktivität: Mit 55% Histaminfreisetzung lagen die Werte deutlich über denen von Carprofen (40 %) <174>.

Es besteht der Verdacht, daß Ketoprofen unter UV-Einfluß chemisch verändert wird und somit andere oder stärkere biologische Wirkungen ausübt, wie dies zum Teil auch für Benoxaprofen nachgewiesen wurde. In unseren Versuchen ohne UV-Lichteinwirkung bewirkte Ketoprofen nur eine geringe Histaminfreisetzung.

Diese Ergebnisse unterstützen die allgemeine Empfehlung, Medikamente nicht der direkten Sonnenbestrahlung auszusetzen!

6. Azetylsalizylsäure

Azetylsalizylsäure, ein starker Hemmer der Phagozytose, jedoch mit erheblich geringerer Wirkung auf Chemotaxis und Migration von Leukozyten <19,237>, soll irreversibel an die Zyklooxygenase binden und somit die Prostaglandinbildung hemmen <158>.

Azetylsalizylsäure und Natrium-Salizylat erwiesen sich jedoch als vergleichsweise schwache Zyklooxygenasehemmer <13>. Bei Versuchen mit intraperitonealer Essigsäureinjektion bei Ratten und Messung der Hemmung der Prostaglandinproduktion war für Azetylsalizylsäure eine um den Faktor 14 höhere Dosis als für Indometacin nötig, um die Prostaglandinproduktion auf die Hälfte zu reduzieren. Natrium-Salizylat erforderte wiederum eine

um den Faktor 35 höhere Dosis als Azetylsalizylsäure <41 b>.

In unseren Versuchen erhöhte Azetylsalizylsäure (10^{-3} M) die spontane Histaminfreisetzung, ebenso die Anti-IgE-induzierte. In etwa gleiche Effekte bewirkte Indometacin in der Konzentration von 10^{-5} M.

Dagegen erhöhte die Präinkubation mit Azetylsalizylsäure die Histaminfreisetzung bei Stimulation mit C5a nicht. Bei Patienten mit Hymenopteren giftallergie und Hyposensibilisierungsbehandlung ergab sich sogar eine Hemmung der C5a-induzierten Histaminfreisetzung, wie dies bereits von CONROY und DE WECK in Versuchen mit Leukozyten von Patienten mit Aspirinintoleranz beschrieben wurde <32>. Die anderen Untersuchungsgruppen umfaßten Patienten mit verschiedenen atopischen Erkrankungen, bei denen ein abnormes Freisetzungsverhalten bekannt ist <180,182,186>, sowie zwei Patientinnen unter Tetrazyklinmedikation.

Bei 2 Patientinnen mit Akne bzw. perioraler Dermatitis unter Tetrazyklinmedikation bewirkte die Azetylsalizylsäurepräinkubation eine überdurchschnittliche Steigerung der Anti-IgE- sowie der C5a-induzierten Histaminfreisetzung. Die Leukozyten der beiden Patientinnen wurden auch mit Indometacin und Tiaprofensäure inkubiert, wobei sich dieser Effekt nicht einstellte, was gegen eine Beteiligung von zyklooxygenaseabhängigen Mechanismen spricht.

Tetrazykline sind Antibiotika mit antiphlogistischen Eigenschaften, woraus sich viele Anwendungsbereiche ergeben. Die Phototoxizität der Tetrazykline, wie sie

für viele Medikamente mit antiphlogistischer Eigenschaft beschrieben wurde, ist bekannt <88,108,166,172>. BJELLERUP und LJUNGGREN konnten im Photohämolysetest für Demethyltetrazyklin Phototoxizität nachweisen <9>.

In meinen Versuchen waren die Leukozyten gewaschen und somit frei von Serumeinflüssen. Tetrazykline könnten jedoch noch membranständig in relevanten Mengen vorhanden gewesen sein.

Antiphlogistika greifen in die Stoffwechselvorgänge und Aktivitäten von Leukozyten ein. Eine Kombination zweier verschiedener Substanzen beziehungsweise deren Metabolite könnte bei basophilen Granulozyten zu einer ungewöhnlichen Freisetzungsbereitschaft von Mediatoren führen. Dies scheint für die Kombination von Tetrazyklinen und Azetylsalizylsäure der Fall zu sein.

7. Indometacin

Indometacin hemmt die Migration und Chemotaxis von Leukozyten in vitro sehr wenig. Wirksame Dosierungen lagen im toxischen Bereich (12 mg/kg p.o. für Ratten Fa. MSD Merck, Sharp & Dohme) der Substanz, jedenfalls weit über der empfohlenen Tagesdosis von 200 mg/Tag <19, 237>. Allerdings ist nicht geklärt, ob diese Ergebnisse für das Geschehen in entzündlichen Geweben relevant sind. Bei Dosierungen von 2 bis 2,7 mg/kg wurde eine gute analgetische, bei 1,2 mg/kg eine gute antipyretische Wirkung nachgewiesen <138>.

Ab 5 mg/kg wiesen Ratten einen gastrointestinalen Blutverlust von über 150 µl/72 h auf <138>. Neben den bekannten Nebenwirkungen <2,11,135,228> sei auch auf eine mögliche Verschlechterung einer Psoriasis, bei der es

zu einem Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat und Prostaglandinabfall in epidermalen Zellen kam <102>, und die Auslösung einer Vasculitis hingewiesen <132>.

Indometacin ist ein starker Zykllooxygenasehemmer, mit geringen Unterschieden in verschiedenen Geweben <13,41b 201 b>. Dabei scheint Indometacin in der gesunden menschlichen Haut eine geringere Hemmung der Bildung von Prostaglandin E_2 als von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ zu bewirken <72>.

In unseren Versuchen erhöhte Indometacin die spontane Histaminfreisetzung in einer dosisabhängigen Weise bei 2×10^{-5} M stärker als bei 2×10^{-6} M. Die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung wurde gesteigert, die C5a-induzierte dagegen durch Indometacin gehemmt. Dies bestätigt die Ergebnisse von FARNAM et al. und RING, WALZ <48,186>.

Die Erhöhung der Histaminfreisetzung durch Indometacin bei Stimulation mit Anti-IgE, aber Hemmung der C5a-vermittelten spricht gegen eine allgemeine Zellmembranschädigung von basophilen Granulozyten, wie dies für andere Zellen vermutet wird <75>. Um zu klären, ob dies nur für Indometacin oder auch für andere Antiphlogistika zutrifft, haben wir verschiedene nichtsteroidale Antiphlogistika verglichen. Indometacin war die einzige getestete Substanz, die eine solche Dissoziation aufwies. Ob es sich um grundlegende Unterschiede in der Anti-IgE- und C5a-vermittelten Stimulation oder um eine substanzspezifische Besonderheit handelt, wird zu klären sein. Auf jeden Fall kann der pharmakologische Effekt der Zykllooxygenasehemmung nur schwerlich zur Erklärung des Phänomens herangezogen werden.

SIRAGANIAN <207> und GRANT <70> fanden Unterschiede zwischen Anti-IgE- und C5a-induzierter Histaminfreisetzung, die darin bestehen, daß Anti-IgE eine Stimulationsdauer von 30 bis 60 Minuten und ein Temperaturoptimum von 37 °C erfordert, während C5a bereits nach weniger als 2 Minuten und bei einem Temperaturoptimum von 25 bis 30 °C aktiv ist. Wenn die Zellen in vitro länger als 45 Minuten bei 37 °C inkubiert werden, sind sie unempfindlich auf die C5a-Stimulation. Zellen, die unempfindlich auf den C5a-Stimulus sind, haben jedoch eine normale Freisetzungsfähigkeit gegenüber Anti-IgE. Zellen von allergischen Spendern, die durch Inkubation mit Antigen bei suboptimalen Bedingungen gegenüber Anti-IgE unempfindlich gemacht wurden, setzen bei C5a-Stimulus normal frei. SIRAGANIAN und HOOK <207> schlossen daraus, daß für C5a ein anderer Freisetzungsmechanismus existieren müsse, als der für Anti-IgE von T. ISHIZAKA gefundene <94,95,96>.

CHENOWETH und HUGLI konnten auf neutrophilen Granulozyten spezifische Rezeptoren für C5a nachweisen, deren Anzahl auf 1 bis 3×10^5 / Zelle geschätzt wurde <26>.

Wenn diese Rezeptoren auf basophilen Granulozyten ebenfalls existieren, so erscheint es möglich, daß Indometacin substanzspezifisch die Bindung von C5a an diese Rezeptoren hemmt, und so die Wirkung des Anaphylatoxins erheblich behindert.

Es wäre auch möglich, daß C5a durch Indometacin in seiner Struktur geringfügig verändert wird und so seine biologischen Wirkungen verliert. Wenn dem C5a nur die COOH-terminalen fünf Aminosäurereste fehlen, so verliert es zumindest seine Eigenschaften als chemotakti-

scher Faktor völlig <92>, und verhindert die Bindung von intaktem C5a an den Rezeptor <26>.

Wie alle verwendeten Antiphlogistika hemmt auch Indometacin die Zyklooxygenase und erhöht die spontane Histaminfreisetzung <48,83,106,115,126,186,187,216>.

Auch die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung wird durch Indometacin erhöht.

Als mögliche Ursache wird eine Verlagerung des Arachidonsäuremetabolismus in Richtung der Lipoxygenase vermutet <48,84,118,126,216>. Über den Anstieg von Lipoxygenaseprodukten (z.B. Leukotriene) soll es zu einer erhöhten Mediatorfreisetzung kommen.

OPAS et al. fanden bei örtlicher Verabreichung von Arachidonsäure auf Mäuseohren eine zellunabhängige Synthese von Prostaglandin E₂ und der Leukotriene C₄ und D₄. (Zellunabhängigkeit wurde vermutet, da die Synthese durch Dexamethason, ein Steroid, welches den Metabolismus der zellmembranständigen Phospholipide zu Arachidonsäure hemmt, nicht gehemmt wurde.) Durch Indometacin in mittlerer Dosierung wurde nicht nur die Bildung von Prostaglandin E₂, sondern auch die der Lipoxygenaseprodukte gehemmt <154>.

KAPLAN et al. konnten bei Leukozyten von Hasen eine Hemmung der Phospholipase A₂ durch Indometacin messen, was ihnen jedoch bei vier anderen tierischen Materialien (dem Gift der Russelviper, der Biene und des *Crotalus adamanteus*, sowie Schweinepankreas) nicht gelang. Trotzdem hielten sie es für möglich, daß Indometacin bei Entzündungszellen einen hemmenden Effekt auf die Phospholipase ausübt <101>.

8. Diclofenac

Diclofenac hemmt die Migration und Chemotaxis von Monozyten <19>, und neutrophilen Granulozyten <237> in vitro schon in niedriger Dosierung effektiv. Erst in höheren Konzentrationen werden Abwehrfunktionen wie Killeraktivität und Phagozytose gehemmt. Das Medikament verfügt in normaler Dosierung über eine gute analgetische, bereits in niedriger Dosierung über eine gute antipyretische Wirkung <138>.

Diclofenac ist ein starker Zykllooxygenasehemmer <41, 138, 201 b>. Möglicherweise hemmt Diclofenac auch die Lipoxygenase, erhöht jedoch die Freisetzung von "slow reacting substance of anaphylaxis" <41>.

PRZYBILLA et al. stellten im Photo-Basophilen-Histamin-Release-Test eine starke Phototoxizität für Diclofenac fest, die allerdings erst bei einer UV-A-Bestrahlungsdosis von 50 J/cm² zutage trat <174>.

LJUNGGREN und LUNDBERG fanden im Tierversuch mit Mäusen nach intraperitonealer Antiphlogistikaapplikation und anschließender UV-A-Bestrahlung (54 J/cm²), nach 24 Stunden eine schwache phototoxische Aktivität, gemessen am Anstieg des Naßgewichtes des Schwanzgewebes <120 d>.

Die spontane Histaminfreisetzung wurde in unseren Versuchen durch Diclofenac gesteigert, die Histaminfreisetzung durch Stimulation mit Anti-IgE sowie C5a jedoch signifikant gehemmt.

Eine Anti-IgE abhängige Mediatorfreisetzung aus basophilen Granulozyten kann über verschiedene Mechanismen gehemmt werden: Glukokortikosteroide verhindern die Bildung von Arachidonsäure aus Zellmembranphospholipiden <201>; sogenannte "dual inhibitors" blockieren den

Zyklooxygenase- und den Lipxygenaseweg des Arachidonsäuremetabolismus gleichermaßen.

Diclofenac ist nur ein schwacher Hemmer der Lipxygenase <41,201 b>.

Die Hemmung der C5a-vermittelten Histaminfreisetzung kommt sicher nicht durch eine Hemmung der Komplementaktivierung zustande <19>, da ja aktiviertes Komplementpeptid zugegeben wurde. Eine Inaktivierung des C5a durch eine geringfügige chemische Veränderung kann diskutiert werden.

Möglicherweise blockiert Diclofenac auf der Zelloberfläche beide Stimulationsvorgänge.

Sauerstoffradikale, Produkte einer biochemischen Reduktion von O_2 können von stimulierten neutrophilen Granulozyten produziert werden <46>, und sind an Entzündungsvorgängen beteiligt <66>.

Diclofenac hemmt den Sauerstoffverbrauch und die Sauerstoffradikalproduktion ($\cdot O_2^-$) von neutrophilen Granulozyten, die mit N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin (FMLP) stimuliert wurden <161>. Die Sauerstoffradikalproduktion wird auch bei peritonealen Exsudaten von Meerschweinchen, und paraffinölstimulierten Makrophagen durch Diclofenac gehemmt, was enzymatisch gemessen werden kann <156,157>. Hemmend wirken allerdings auch eine ganze Reihe nicht antiphlogistisch wirksamer Substanzen wie beispielsweise L-Suprarenin, Allopurinol und Chlorpromazin <157>.

PERIANIN et al. fanden, daß Diclofenac an neutrophile Granulozyten mit niedriger Affinität bindet und in einer dosisabhängigen Weise die Bindung von FMLP hemmt. FMLP reduzierte die Menge des an die Zelle gebundenen Diclofenac nicht. Diclofenac verfügt über eine sehr große Anzahl von Bindungsstellen auf neutrophilen Gra-

nulozyten (54×10^6 bei 22°C , möglicherweise über 10^7 bei entsprechender Temperatur), weit mehr als FMLP $\langle 161 \rangle$.

Angeichts der hohen Zahl an zellständigen Bindungs-orten von Diclofenac erscheint es möglich, daß auch eine Beziehung zu dem Rezeptor für C5a besteht. Eine Verhinderung der Bindung von C5a an seinen Rezeptor würde die verminderte Histaminfreisetzung auf C5a-Stimulation und möglicherweise auch andere pharmakologische Eigenschaften des Medikaments erklären.

9. 8-Methoxypsoralen

Das Medikament findet in Verbindung mit UV-A-Bestrahlung therapeutische Anwendung bei Psoriasis, polymorpher Lichtdermatose, Mykosis fungoides, Lichen ruber planus, atopischem Ekzem und Vitiligo, seltener bei, Alopecia areata und Urticaria pigmentosa $\langle 73 \rangle$. Eine gemeinsame Eigenschaft von 8-Methoxypsoralen und nicht-steroidalen Antiphlogistika ist die Fähigkeit, phototoxische Reaktionen der Haut hervorrufen zu können $\langle 58, 90, 217, 108 \rangle$.

In unseren Versuchen (ohne spezielle UV-Bestrahlung) bewirkte der Einfluß von 8-Methoxypsoralen eine erhöhte spontane Histaminfreisetzung, bei Stimulation der Zellen mit Anti-IgE und C5a wurde die Histaminfreisetzung signifikant gehemmt.

Wenn Psoralenmoleküle UV-A-Bestrahlung absorbieren, gehen sie in photoaktivierte Zustände über, die folgende Effekte haben

Bindung an Membranen epidermaler, dermaler und endothelialer Zellen,

Bindung an zytoplasmatische Bestandteile wie Enzyme, Ribonukleinsäure und Lysosome,

Bindung an Zellkerninhalt wie Desoxyribonukleinsäure und Chromatin,

Bildung von atomarem Sauerstoff <159>.

Aufgrund unserer Ergebnisse scheint die Möglichkeit gegeben, daß 8-Methoxypsoralen auch ohne UV-Licht über einen Teil dieser Wirkungen verfügt. Für die Hemmung zellvermittelter Immunantworten wie Lymphozytenproliferation ist jedoch UV-Licht unerlässlich <144,199>.

Mastzellen von Patienten mit Urticaria pigmentosa reagieren auf Behandlung mit Photochemotherapie (PUVA = 8-Methoxypsoralen + UVA-Bestrahlung) mit einer Degranulation <36>, was auch elektronenmikroskopisch durch die anteilsmäßige Zunahme unreifer Granula gezeigt wurde <107>.

Durch eine Untersuchung von Gollhausen et al. <67> in der normale menschliche Haut nach vorheriger unerschwelliger UV-Bestrahlung und anschließender intradermaler Injektion von Codeinphosphat (eine histaminfrei-setzende Substanz) eine geringere Reaktion aufwies als ohne Bestrahlung, wird die Vermutung nahegelegt, daß UV-Licht vor der Codeinphosphat-induzierten Mediatorfreisetzung bereits einen Teil der Mediatoren freigesetzt hatte.

FJELLNER und HÄGERMARK fanden bei peritonealen Rattenmastzellen, die mit UV-Licht bestrahlt wurden, eine geringere Freisetzungskapazität bei nichtimmunologischer Stimulation mit Compound 48/80 <52>.

Der Mechanismus, der den abschwächenden Effekt der UV-Strahlung auf Sofort- und Spätreaktionen der Haut bewirkt, ist jedoch noch unklar. Eine Stabilisierung von Mastzellmembranen stellt wohl nur einen Teilaspekt dar, da auch die Reaktion auf Histamin (im Pricktest appliziert) abgeschwächt ist <99>.

In unserer Untersuchung wirkte 8-Methoxyypsoralen als direkter Histaminliberator. Somit scheint das Medikament zu einer Entleerung histaminhaltiger Granula befähigt zu sein.

DANNO et al. behandelten Mäuseohren lokal mit 8-Methoxyypsoralenlösung und bestrahlten diese anschließend mit UVA. Darauf wurden nichtimmunologische Mastzellstimulatoren (Compound 48/80, Concavalin A) intradermal appliziert. Zeitabhängig wurde das Anschwellen der Mäuseohren mit Hilfe einer plethysmographischen Vorrichtung gemessen. Die Mastzelldegranulationsrate wurde histologisch am Lichtmikroskop festgestellt. Hierbei wurden weder für alleinige UVA-Bestrahlung noch für alleinige 8-Methoxyypsoralenapplikation eine Reduktion der Ohrschwellung oder Mastzelldegranulation festgestellt. PUVA unterdrückte diese Reaktionen, was die Autoren der Hemmung der Freisetzung von Histamin aus Mastzellen zuschrieben <38>. Dieselbe Arbeitsgruppe kam bei Versuchen mit peritonealen Rattenmastzellen in vitro zu ähnlichen Ergebnissen. Allerdings konnte hier eine Hemmung der Histaminfreisetzung nach 5 J/cm² UVA-

Bestrahlung nachgewiesen werden. TODA et al. vermuten die Ursache dieser PUVA-Effekte in einer nicht zelltoxischen Veränderung auf Mastzellmembranen oder deren Rezeptoren <223>.

PUVA hat keine Effekte auf die Höhe der Arachidonsäure- oder Prostaglandinspiegel <72,82,59>.

Die Unterschiede der Ergebnisse könnten in der Verwendung der Materialien begründet sein. Mastzellen und basophile Granulozyten sind grundsätzlich verschiedene Zellarten, die beide zur Speicherung und Freisetzung von Histamin befähigt sind <24,28,118,236>.

Die gleichsinnige Hemmung der Histaminfreisetzung bei immunologischer (Anti-IgE) und nichtimmunologischer Stimulation (C5a) läßt eine Interferenz von 8-Methoxy-psoralen mit deren spezifischen Rezeptoren auf Zellmembranen basophiler Granulozyten als unwahrscheinlich erscheinen.

Für die Histaminfreisetzung sind in die Zelle einströmende Calciumionen erforderlich <48,207>. 8-Methoxy-psoralen könnte mit den Membranstrukturen interferieren, die am Kalziumeinstrom beteiligt sind. Es scheint auch möglich, daß 8-Methoxy-psoralen eine Abdissoziation des locker an der Zellmembran gebundenen Kalziums behindert. Die Stimulation 8-Methoxy-psoralen-präinkubierter Zellen mit Ca-Ionophore könnte weitere Aufschlüsse in dieser Frage bringen. Antiallergische Pharmaka (Dinatrium-Cromoglykat, Quercetin, Doxantrazol, Theophyllin) sollen dadurch wirken, daß sie Kalziumbewegungen aus dem Extrazellulärraum ins Zytosol verhindern. Diese Antiallergika hemmen die Anti-IgE-, nicht jedoch die Ca-Ionophore-induzierte Histaminfreisetzung <160>.

Die Bindung der Substanz zwischen die DNS-Stränge und somit Hemmung der Replikation und Hemmung der RNA- und somit Proteinsynthese geschieht nur in photoaktiviertem Zustand <159>. Zudem hat dieser Mechanismus keinen Einfluß auf Reaktionen vom Soforttyp.

Eine unspezifische Reaktion mit Zytoplasmabestandteilen wie Tonofilamenten, Enzymen oder/und der Zellmembran erscheint möglich.

10. Effekte von Indometacin und 8-Methoxypsoralen auf basophile Granulozyten von Patienten mit Vasculitis

Indometacin 2×10^{-6} M und 8-Methoxypsoralen $2,5 \times 10^{-4}$ M steigerten die Histaminfreisetzung bei Vasculitispatienten nicht. Indometacin hemmte die Histaminfreisetzung bedingt durch C5a-Stimulation nicht. Dies steht im Gegensatz zu den übrigen Untersuchungen.

Die Ursache könnte in einem abnormen oder defekten Freisetzungsverhalten basophiler Granulozyten bei Vasculitispatienten begründet sein wie dies für Urtikaria beschrieben ist <104>. Hinter dem klinischen Bild einer Urtikaria kann sich histologisch nachweisbar eine Urtikariavasculitis verbergen <1,74,98,121,162>.

Die leukozytoklastische oder nekrotisierende Vasculitis kann neben der Haut auch innere Organe befallen. Der Schweregrad des Krankheitsbildes ist davon abhängig <200>. GILLIAM und SMILEY unterschieden die Vasculitiden nach der Größe und der Tiefe der beteiligten Gefäße <63>. Ursächlich können Infektionen, Überempfindlich-

keitsreaktionen, Bindegewebserkrankungen, maligne Tumoren und andere systemische Erkrankungen zugrunde liegen <198,200>.

Histologisch findet man ein vorwiegend perivaskuläres aus neutrophilen und gelegentlich eosinophilen Granulozyten bestehendes Infiltrat, Zellkernreste als Zeichen einer stattgefundenen Leukozytoklasie, geschwollene Endothelzellen, fibrinoide Degeneration und zelluläre Infiltration der Gefäßwände und Erythrozytenextravasate. Bevorzugt werden die postkapillären Venolen befallen <63,198,200>.

Die Ausbildung der Erkrankung scheint mit der Reaktion von Antigenen und Antikörpern und nachfolgender Ablagerung von Immunkomplexen zwischen Endothelzellen, Perizyten und den Schichten der Basalmembran zu beginnen <239>. Das pathogenetische Potential von Immunkomplexen hängt von deren Fähigkeiten Komplement zu aktivieren und den Eliminationsmöglichkeiten des Organismus ab <97>. Die Ablagerung von Immunkomplexen erfordert ein Auseinanderweichen der Endothelzellen, was durch vasoaktive biogene Amine (Histamin, Serotonin), die aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt werden, verursacht werden kann <109>.

Eine Gewebeschädigung tritt erst sekundär durch eine Komplementaktivierung <239> oder durch eine Stimulation neutrophiler Granulozyten durch Immunkomplexe ein. Wenn Neutrophile aggregierte Immunkomplexe phagozytieren, setzen sie lysosomale Enzyme frei und bauen Glukose verstärkt über den Hexosemonophosphatweg ab. Dabei scheint die Oberflächenbindung von Immunkomplexen eine sehr wichtige Rolle zu spielen, denn nicht oberflächen-

gebundene Immunglobulinaggregate induzierten keine Enzymfreisetzung in den Versuchen von HENSON und OADES <85>.

Das Komplementsystem verfügt über sehr viele Eigenschaften <20,92,192>, von denen eine wichtige in der Auseinandersetzung mit Fremdproteinen besteht. Somit spielt Komplement eine wichtige Rolle bei der Infektionsabwehr <34,133,146>. Die Komplementaktivierung findet bei Bakterien-, Pilz- und Virusinfektionen vornehmlich auf dem schnelleren alternativen Weg statt. Beginnend bei der Komplementkomponente C3 ist dieser Weg unabhängig von Antikörpern und erfordert keine Vorsensibilisierung <65,146>. Der klassische Aktivierungsweg beginnend bei C1 kann außer durch Mikroorganismen und Parasiten durch Di-, Tri- und Polysacharide, bestimmte Zell- und Mitochondrienmembranen und durch Proteine, darunter Immunglobuline der Klasse IgG und IgM beschritten werden <33>.

Aktiviertes Komplement (C5a und C3a) verfügt auch über Mediatoreigenschaften <10,62,70,89,92,93,148,177,205>. YANCEY et al. <241> untersuchten diese in normaler menschlicher Haut. Injektion von C5a in gesunde Haut bewirkte Schwellung und Rötung bereits in nanomolaren Konzentrationsbereichen. Dabei war C5a 50mal so wirksam wie C3a und 25mal wirksamer als Histamin. Erythrozytenextravasate und Blasenbildung konnten nicht beobachtet werden, vereinzelt jedoch ausgeprägter Juckreiz. 20 Minuten nach intradermaler Injektion von 20 ng gereinigtem C5a zeigte sich bei menschlichen Freiwilligen ein vorwiegend aus Neutrophilen bestehendes perivaskuläres Infiltrat, Endothelzellschwellung, zelluläre Zellwandinfiltrate und in einigen Proben Zeichen von Leukozyto-

klasie. Fibrin war regelmäßig bei den betroffenen Gefäßen zugegen <241>.

Daraus ergibt sich die Folgerung, daß Komplement bei der Entstehung des Gewebeschadens einer Vasculitis eine entscheidende Rolle spielen kann. Als Hemmer der Komplementaktivierung wurden mehrere Substanzen versucht, -ohne sichere Erfolge.

Indometacin ist in der Lage, die komplementinduzierte Histaminfreisetzung bei basophilen Granulozyten zu hemmen (Abb. 5) <48,186>. Dies konnte bei Vasculitispatienten nicht gezeigt werden.

Die therapeutischen Erfolge bei der Anwendung von Indometacin bei Vasculitis sind unterschiedlich <91,140>.

NEAL unternahm Versuche mit neutrophilen Granulozyten, die mit Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin (FMLP) und Immunkomplexen stimuliert wurden. Die Hemmung der Freisetzung von Enzymen wurde unter dem Einfluß verschiedener Substanzen (Antimalariamittel, nichtsteroidale Antiphlogistika und andere) gemessen. Dabei zeigte sich, daß der Stimulus durch Immunkomplexe einer medikamentösen Hemmung deutlich schwieriger zugänglich war <149>.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Histaminfreisetzung und Zyclooxygenasehemmung wurden basophile Leukozyten mit verschiedenen nichtsteroidalen Antiphlogistika inkubiert und mit Anti-IgE und C5a stimuliert.

Alle getesteten Substanzen bewirkten eine Erhöhung der spontanen Histaminfreisetzung.

Benoxaprofen, als schwacher Zyclooxygenasehemmer und starker Lipoxigenasehemmer bewirkte eine sehr hohe spontane Histaminfreisetzung, die nicht in Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hemmung der Prostaglandinproduktion steht. Eine membrantoxische Wirkung wird diskutiert. Die Anti-IgE- und die C5a-induzierte Histaminfreisetzung wurden gering (nicht signifikant) gesteigert.

Carprofen, häufig mit phototoxischen Reaktionen in Zusammenhang gebracht, bewirkte auch ohne UV-Licht eine sehr hohe spontane Histaminfreisetzung.

Carprofen erhöhte sowohl die Anti-IgE- als auch die C5a-induzierte Histaminfreisetzung statistisch signifikant.

Tiaprofensäure bewirkte eine niedrige spontane Histaminfreisetzung, was in Hinsicht auf die bekannte hohe Freisetzung bei Einwirkung von UV-Licht als bemerkenswert erscheint. Die Anti-IgE und die C5a-induzierte Histaminfreisetzung wurden gleichermaßen nicht gesteigert.

Ketoprofen bewirkte eine geringe Steigerung der spontanen Histaminfreisetzung, eine Tendenz zur Erhöhung der Anti-IgE-induzierten Histaminfreisetzung (nicht signifikant) und hatte keinen Einfluß auf die C5a-induzierte Histaminfreisetzung.

Azetylsalizylsäure bewirkte eine mittelgradige Erhöhung der spontanen Histaminfreisetzung. Die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung wurde (nicht signifikant) gesteigert. Die C5a-induzierte Histaminfreisetzung wurde nicht beeinflusst.

Azetylsalizylsäurepräinkubation der Leukozyten von zwei Spenderinnen mit Tetracyclinmedikation bewirkte eine sehr hohe Freisetzung ohne sowie mit Stimulation mit C5a und Anti-IgE, was eine synergistische Wirkung auf den Zellmembranstoffwechsel möglich erscheinen läßt.

Indometacin erhöhte die spontane Histaminfreisetzung in der Konzentration 2×10^{-6} M gering-, bei 2×10^{-5} M mittelgradig.

Indometacin erhöhte die Anti-IgE-induzierte Histaminfreisetzung möglicherweise durch eine Hemmung der Prostaglandin E_2 -Produktion und Modulation der Lipoxygenaseprodukte. Die Freisetzung auf den Stimulus mit C5a wird gehemmt. Eine geringfügige chemische Umwandlung des C5a durch Indometacin könnte eine Rolle spielen.

Der starke Zyclooxygenasehemmer Diclofenac erhöhte die spontane Histaminfreisetzung mittelgradig. Die Anti-IgE- sowie die C5a-induzierte Histaminfreisetzung wurden von Diclofenac jeweils signifikant gehemmt. Diclofenac bindet an der Zelloberfläche und kann so den Angriffspunkt des C5a blockieren.

8-Methoxypsoralen erhöhte die spontane Histaminfreisetzung mittelgradig. Die durch C5a und Anti-IgE vermittelte Histaminfreisetzung wurde gehemmt. Es erscheint möglich, daß 8-Methoxypsoralen über eine Interferenz mit Zytoplasmabestandteilen die Degranulationsvorgänge beeinflußt.

Bei Patienten mit Vasculitis allergica führten Indometacin und 8-Methoxypsoralen nicht zu einer Erhöhung der spontanen Histaminfreisetzung. Eine veränderte Membranreagibilität von Vaskulitis-Patienten könnte die Ursache sein. Indometacin hemmte hier die C5a-induzierte Histaminfreisetzung nicht. 8-Methoxypsoralen hemmte die Anti-IgE- und die C5a-vermittelte Histaminfreisetzung geringer als bei den übrigen Patientengruppen.

Aus der Untersuchung wird geschlossen, daß nichtsteroidale Antiphlogistika die Histaminfreisetzung beeinflussen, diese aber unterschiedliche Effekte aufweisen. Die Eigenschaft "Zyklooxygenasehemmung" kann die beobachteten Effekte nicht erklären.

Effekte aller verwendeten Medikamente auf die spontane Histaminfreisetzung (HF) und die Anti-IgE- und C5a-induzierte Histaminfreisetzung :

Effekte auf die Histaminfreisetzung			
	spontan	durch Anti-IgE	durch C5a
Indometacin 2×10^{-6} M	+	+	-
Indometacin 2×10^{-5} M	++	++ ($p \leq 0,05$)	-- ($p \leq 0,05$)
Azetylsalizylsäure 10^{-3} M	++	++ ($p \leq 0,05$)	± 0
Diclofenac 10^{-3} M	++	-- ($p \leq 0,05$)	-- ($p \leq 0,05$)
Benoxaprofen 10^{-3} M	+++ ($p \leq 0,05$)	+	+
Carprofen 10^{-3} M	+++ ($p \leq 0,05$)	++ ($p \leq 0,05$)	++ ($p \leq 0,05$)
Indoprofen 10^{-3} M	++	± 0	+
Tiaprofensäure 10^{-3} M	+	-	-
Ketoprofen 10^{-3} M	+	+	± 0
8-Methoxypsoralen 10^{-4} M	++	-- ($p \leq 0,05$)	-- ($p \leq 0,05$)

+ = leichte Erhöhung
 ++ = mittlere Erhöhung
 +++ = starke Erhöhung
 HF = Histaminfreisetzung

- = leichte Hemmung
 -- = mittlere Hemmung
 ± 0 = keine Erhöhung oder
 Hemmung

F. DATENANHANG

LEER- WERT	100 %- WERT	A N T I - l g E			C 5 a		
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²
ohne Präinkubation (n = 44)							
11,90	24,51	8,59	10,51	4,02	7,26	5,42	3,33
Präinkubation mit Indometacin 2·10 ⁻⁶ M							
12,77	24,90	9,64	12,66	4,40	6,57	4,15	2,59
ohne Präinkubation (n = 6)							
17,67	23,85	5,77	3,96	—	14,32	9,20	—
Präinkubation mit Indometacin 2·10 ⁻⁵ M							
21,95	25,22	12,52	13,08	—	7,21	5,38	—

LEER- WERT	100 %- WERT	A N T I - I g E			C 5 a		
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²
ohne Präinkubation der Leukozyten (n = 9)							
8,85	24,41	8,85	10,21	3,57	5,72	3,68	2,02
bei Präinkubation mit Acetylsalicylsäure (n = 9)							
10,58	25,26	15,25	15,19	4,37	5,26	3,38	2,07
Präinkubation mit Acetylsalicylsäure bei Tetracyclinmedikation							
15,35	19,53	51,35	61,13	55,38	37,12	36,96	57,55
ohne Präinkubation (n=17) bei Anti-IgE 10 ⁻⁴ und C5a 10 ⁻² : (n=8)							
10,85	27,54	10,05	11,51	4,95	7,26	5,47	4,59
bei Präinkubation mit Diclofenac							
14,17	27,45	7,08	4,91	1,90	4,30	3,40	2,32

LEER - WERT	100 %- WERT	A N T I - l g E			C 5 a		
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²
ohne Präinkubation (n=7); (Leerwert n=18)							
15,27	18,94	4,15	3,35	—	9,74	2,57	—
Präinkubation mit Carprofensäure (n=7); (Leerwert n=18)							
42,28	21,01	15,29	14,81	—	21,90	19,03	—
ohne Präinkubation (n = 9)							
10,53	22,18	8,73	10,45	3,36	5,67	3,48	1,95
Präinkubation mit Tiaprofensäure							
11,12	23,71	6,98	6,83	2,02	4,52	2,09	1,79
ohne Präinkubation (n = 5)							
6,32	28,32	14,36	18,11	—	4,67	2,63	—
Präinkubation mit Benzoxapfen							
10,50	28,07	21,73	25,72	—	9,16	3,86	—

LEER- WERT	100 %- WERT	A N T I - I g E 10 ⁻² 10 ⁻³	C 5 a 10 ⁰ 10 ⁻¹	
ohne Präinkubation				
6,32	28,32	14,36	18,11	4,67
2,63				
bei Präinkubation mit Indoprofen				
8,02	27,77	14,69	18,10	5,81
6,22				
ohne Präinkubation (n = 13)				
9,99	28,06	10,22	11,68	8,03
6,50				
Präinkubation mit Ketoprofen				
10,34	28,51	13,12	12,14	7,17
5,28				
ohne Präinkubation (n = 14)				
14,46	25,50	7,87	8,31	8,53
7,82				
Präinkubation mit 8-Methoxypsoralen				
17,87	26,68	3,93	1,81	5,10
4,19				

LEER- WERT	100 %- WERT	A N T I - i g E			C 5 a	
		10 ⁻²	10 ⁻³		10 ⁰	10 ⁻¹
VASCULITISPATIENTEN: Ohne Präinkubation (n = 4)						
6,50	20,50	26,32	69,63		37,95	16,33
Präinkubation mit Indometacin 2·10 ⁻⁶ M						
5,65	20,57	32,50	73,27		40,10	16,05
Präinkubation mit 8-Methoxypsoralen 2,5·10 ⁻⁴ M						
4,13	19,76	20,33	50,95		32,70	8,00

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABOOBAKER, J.; GREAVES, M.W.: Urticarial vasculitis. Clinical and Experimental Dermatology II, 436-444 (1986)
2. ALMEYDA, J.; BAKER, H.: Cutaneous reactions to anti-rheumatic drugs. Br. J. Dermatol. 83:707-711 (1970)
3. ANDERSON, W.H.; O'DONNELL, M.; SIMCO, B.A.; WELTON, A.F.: An in vivo model for measuring antigen-induced SRS-A-mediated bronchoconstriction and plasma SRS-A levels in the guinea-pig. Br. J. Pharmac. 78:67-74 (1983)
4. AOKI, T.: A New Method for Screening Antirheumatic Drugs by Use of Skin Reactive Faktor. Table Ronde sur les Anti-Inflammatoires non Stéroïdien tenue lors du XIII Congrès de la Ligue Internationale contre le Rhumatisme. Kyoto (Japon), (1973)
5. AOYAGI, T.: The Effekt of Histamine on Epidermal Outgrowth: Its possible Role as an Inhibitor and Stimulator. J. Invest. Dermatol. 76:24-27 (1981)
6. BARTOSCH, R.; FELDBERG, W.; NAGEL, E.: Übertragung der anaphylaktischen Lungenstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchen. Pflügers Archiv 230:674-679 (1932)
7. BARTOSCH, R.; FELDBERG, W.; NAGEL, E.: Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchen. Pflügers Archiv 230:129-153 (1932)
8. BEER, D.J.; MATLOFF, S.M.; ROCKLIN, R.E.: The Influence of Histamine on Immune and Inflammatory Responses. Adv.Immun. 35:209-268 (1984)
9. BJELLERUP, M.; LJUNGGREN, B.: Studies on Photohemolysis with Special Reference to Demethylchlortetracycline. Acta Derm Venerol 64:378-383 (1984)
10. BJÖRK, J.; HUGLI, T.E.; SMEDEGARD, G.: Microvascular Effekts of Anaphylatoxins C3a and C5a. J.Immunol. 134:1115-1119 (1985)
11. BOARDMAN, P.L.; HART, F.D.: Side-effekts of indomethacin. Ann. reum. Dis. 26:127-132 (1967)

12. BOKISCH, V.A.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Anaphylatoxin Inaktivator of Human Plasma: Its Isolation and Characterisation as a Carboxypeptidase. *J. Clin. Invest.* 49:2427-2436 (1970)
13. BOUGHTON-SMITH, N.K.; WHITTLE, B.J.R.: Stimulation and inhibition of prostacyclin formation in the gastric mucosa and ileum in vitro by anti-inflammatory agents. *Br. J. Pharmac.* 78:173-178 (1983)
14. BRAGT, P.C.; BONTA, I.L.: Indomethacin inhibits the in vivo formation of the lipoxygenase product HETE (12-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid) during granulomatous inflammation in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 32:143 (1980)
15. BRAUN-FALCO, O.: Morphologische und Pharmakologische Untersuchungen zur Frage der Histaminabgabe durch Mastzellen. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 199:197-211 (1955)
16. BRAUN-FALCO, O.; SALFELD, K.: Leucine Aminopeptidase Activity in Mast Cells. *Nature* 183: 51-52 (1959)
17. BRUNNER, R.; PRZYBILLA, B.; RING, J.: Light-Induced Drug Reaction during Therapy with Carprofen. *Arch. Dermatol. Res.* 276:255 (1984)
18. BUCHNER, H.: Ueber Immunität und Immunisierung. *Münchener Medicinische Wochenschrift*, 41:717-721 (1894)
19. BÜCKENDORF, C.H.; KLEINE, L.; KROLL, W.; KHUEN-RAUTER, U.; HERRLINGER, J.D.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß mehrerer nichtsteroidaler Antiphlogistika auf Funktionen menschlicher Blutmonozyten in vitro. *Akt. Rheumatol.* 7:93-96 (1982)
20. BULT, H.; HERMAN, A.G.: Inflammatory mediators released by complement-derived peptides. *Agents and Actions* 13:405-414 (1983)
21. BURGDORF, W.; ORKIN, M.: Granulomatous Perivascularitis in Crohn's Disease. *Arch Dermatol* 117:674-675 (1981)
21. b BUTTINONI, A.; FERRARI, M.; COLOMBO, M.; CESERANI, R.: Biological activity of Indoprofen and its optical isomers. *J. Pharm. Pharmacol.* 35:603-604 (1983)

22. CALLEN, J.P.: Severe Cutaneous Vasculitis complicating Ulcerative Colitis. *Arch Dermatol* 115:226-227 (1979)
23. CASALE, T.B.; BOWMAN, S.; KALINER, M.: Introduction of human mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: Evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 73:775-781 (1984)
23. b CESERANI, R.; COLOMBO, M.; MANDELLI, V.: Effect of indoprofen on prostaglandin and thromboxane A₂ synthesis in the guinea pig lung. *Prostaglandins and Medicine* 2:337-342 (1979)
24. CHARLEY, M.R.; MIKHAEL, A.; SONTHEIMER, R.D.; GILLIAM, J.N.; BENNETT, M.: Cutaneous Mast Cell Maturation Does Not Depend on an Intact Bone Marrow Microenvironment. *J. Invest. Dermatol.* 82:25-27 (1984)
25. CHENOWETH, D.E.; HUGLI, T.E.: Human C5a analogs as probes of the neutrophil C5a receptor. *Molecular Immunology* 17:151-161 (1980)
26. CHENOWETH, D.E.; HUGLI, T.E.: Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorph-nuclear leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:3943-3947 (1978)
27. CHESON, B.D.; MORRIS, S.E.: The Role of Complement and IgE in Zymosan Opsonisation. *Inter. Archs Allergy appl. Immun.* 66:48-53 (1981)
28. CHOI, K.L.; CLAMAN, H.N.: Mast cells, fibroblasts, and fibrosis. *Immunol. Res.* 6:145-152 (1987)
29. CHURCH, M.K.; HOLGATE, S.T.; HUGHES, P.J.: Adenosine inhibits and potentiates IgE-dependent histamine release from human basophils by an A₂-receptor mediated mechanism. *Br. J. Pharmac.* 80:719-726 (1983)
30. COLTEN, H.R.: Biosynthesis of complement. *Adv. Jmmunol.* 22:67-118 (1976)
31. CONROY, M.C.; ADKINSON, N.F.; LICHTENSTEIN, L.M.: Measurement of IgE on Human Basophils: Relation to Serum IgE and Anti-IgE-Induced Histamine Release. *J. Immunol.* 118:1317-1321 (1977)

32. CONROY, M.C.; DE WECK, A.L.: Effect of Aspirin and Indometacin on Histamine Release from Leukocytes of Patients with Suspected Intolerance to Aspirin. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66:152-153 (1981)
33. COOPER, N.R.: The Classical Complement Pathway: Aktivation and Regulation of the First Complement Component. 37:151-215 (1985)
34. COOPER, N.R.; NEMEROW, G.R.: The Role of Antibody and Complement in the Control of Viral Infections. *J. Invest. Dermatol.* 83:121-127 (1984)
35. CZARNETZKI, B.M.: Der eosinophil und neutrophil chemotaktische Faktor (ECF) aus menschlichen Granulozyten. *Allergologie* 5:131-133 (1982)
36. CZARNETZKI, B.M.: Phototherapy of Urticaria Pigmentosa: Clinical Response and Changes of Cutaneous Reactivity, Histamine and Chemotaktic Leukotriens. *Arch Dermatol Res* 277:105-113 (1985)
37. CZARNETZKI, B.M.: Chemotaktische Mediatoren. *Allergologie* 8:63-68 (1985)
38. DANNO, K.; TODA, K.; HOROIO, T.: The Effekt of 8-Methoxypsoralen Plus Long-Wave Ultraviolet (PUVA) Radiation on Mast Cells: PUVA Suppresses Degranulation of Mouse Skin Mast Cells Induced by Compound 48/80 or Concavalin A. *J. Invest. Dermatol.* 85:110-114 (1985)
39. DALE, H.H.; LAIDLAW, P.P.: The Physiological Action of β -Iminazolyethylamine. *J. Physiol. Lond.* 41:318-344 (1910)
40. DALE, H.H.; LAIDLAW, P.P.: Further Observations on the Action of β -Iminazolyethylamine. *J. Physiol. Lond.* 43:182-195 (1911)
41. DAWSON, W.; BOOT, J.R.; HARVEY, J.; WALKER, J.R.: The pharmacology of benoxaprofen with particular reference to effects on lipoxigenase product formation. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 5:61-68 (1982)
41. b DERAEDT, R.; JOUQUEY, S.; DELEVALLEE, F.; FLAHAUT, M.: Die Ausschüttung der Prostaglandine E und F bei einer schmerzauslösenden Reaktion und ihre Hemmung. *Eur. J. Pharmacol.* 61:17-24 (1980)

42. DIAMANT, B.; PATKAR, S.: Histamine Release from Washed Whole Blood. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 67:13-17 (1982)
43. DOHERTY, G.B.; MOORTHY, D.S.; SHAH, T.; AHLUWALIA, M.P.; HEALY, L.; SEKAR, T.S.; MACDONNELL, K.F.: The Effect of Methylprednisolone and Indomethacin on Hypoxia Mediated Histamine Release. *Annals of Allergy* 46:241-245 (1981)
44. EHRLICH, P.: Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch. Anat. Physiol., Phys. Abt.3*, 166-169 (1879)
45. EHRLICH, P.: Über die specifischen Granulationen des Blutes. *Arch. Anat. Physiol., Phys. Abt.3*, 571-579 (1879)
46. VAN EPPS, D.E.; CHENOWETH, D.E.: Analysis of the Binding of Fluorescent C5a and C3a to Human Peripheral Blood Leukocytes. *J. Immunol.* 132:2862-2867 (1984)
47. FALK, E.S.: UV-Light therapies in atopic dermatitis. *Photodermatology* 2:241-246 (1985)
48. FARNAM, J.; GRANT, J.A.; LETT-BROWN, M.A.; HUNT, C.; THUESON, D.O.; GICLAS, P.C.: Complement- and IgE-Mediated Release of Histamine from Basophils in Vitro. *J. Immunol.* 134:541-547 (1985)
49. FEARON, D.T.: Complement J. *Allergy Clin. Immunol.* 83:520-529 (1983)
50. FELTKAMP-VROOM, T.M.: IgE auf Mastzellen *Allergologie* 7:20-22 (1984)
51. FENTON, D.A.; WILKINSON, J.D.; ENGLISH, J.S.: Photosensitisation to Benoxapofen Not Due to Ultraviolet A Alone. *The Lancet*, November 28, (1981) p1230-1231
51. b FERGUSON, J.; ADDO, H.A.; MCGILL, P.E.; WOODCOCK, K.R.; JOHNSON, B.E.; FRAIN-BELL, W.: A study of Benoxapofen-induced Photosensitivity. *Br. J. Dermatol.* 107:429-442 (1982)
52. FJELLNER, B.; HÄGERMARK, Ö.: Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells Exposed to Ultraviolet Light. *Acta Dermatovener* 62:215-220 (1982)
53. FLOHÉ, L.; LOSCHEN, G.: Modulation des Arachidon-säurestoffwechsels. *Allergologie* 5:156-168 (1982)

54. FRIEDBERGER, E.: Kritik der Theorien über die Anaphylaxie. Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. 1,2: 208-224 (1909)
55. FRIEDBERGER, E.: Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie. Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. 1,4:636-698 (1910)
56. FRIMAN, C.; JOHNSTON, C.; CHEW, C.; DAVIS, P.: Effekt of Diclofenac Sodium, Tolfenamic Acid and Indomethacin on the Produktion of Superoxide Induced by N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine in Normal Human Polymorphnuclear Leukocytes. Scand J Rheumatology 15:41-46, (1986)
57. GALOSI, A.; PRZYBILLA, B.; RING, J.; DORN, M.; SCHWAB, U.: Photosensitivity due to nonsteroidal antiinflammatory drugs. New Trends in Allergy II, eds. Ring, J.; Burg, G.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1986)
58. GANGE, R.W.; PARRISH, J.A.: Cutaneous Phototoxicity Due to Psoralens. National Cancer Institute Monograph 66, p117-126 (December 1984)
59. GAZITH, J.; ARTUC, M.; SCHAEFER, H.: Binding of 5- and 8-Methoxypsoralen to Serum Proteins and Cell Components. J. Invest. Dermatol. 70:226 (1978)
60. GEISSLER, B.; LISCHKA, G.: Lichtsensibilisierung durch Carprofen. Akt. Dermatol. 10:185-187 (1984)
61. GIEMBYCZ, M.A.; RAEBURN, D.; ROBERTS, J.A.; RODGER, I.W.; THOMSON, N.C.: Effect of quinine, indomethacin and FPL55712 on contractions of guinea pig airway muscle. Br. J. Pharmac. 80,4(suppl) p446 (1983)
62. GIGLI, I.: The complement system in inflammation and host defence. Clinical and Experimental Dermatology 4:271-289 (1979)
63. GILLIAM, J.N.; SMILEY, J.D.: Cutaneous Necrotizing Vasculitis and Related Disorders. Annals of Allergy 37:328-339 (1976)
64. GLOVSKY, M.M.; HUGLI, T.E.; ISHIZAKA, T.; LICHTENSTEIN, L.M.; ERICKSON, B.W.: Anaphylatoxin-induced Histamine Release with Human Leukocytes. J. Clin. Invest. 64:804-811 (1979)
65. GÖTZE, O.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.: The Alternative Pathway of Complement Aktivation. Adv. Immunol. 24:1-35 (1977)

66. GOLDSTEIN, I.M.; ROOS, D.; KAPLAN, H.B.; WEISSMANN, G.; Complement and Immunglobulins stimulate superoxide produktion by human leukocytes independently of phagocytosis. *J. Clin. Invest.* 56:1155-1163 (1975)
67. GOLLHAUSEN, R.; KAIDBEY, K.; SCHLECHTER, N.: UV suppression of mast cell-mediated wealing in human skin. *Photodermatology* 2:58-67 (1985)
68. GOSSET, P.; TONNEL, A.B.; JOSEPH, M.; PRIN, L.; MALLART, A.; CHARON, J.; CAPRON, A.: Secretion of a chemotactic factor for neutrophils and eosinophils by alveolar macrophages from asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:827-834 (1984)
69. GRANT, J.A.; LICHTENSTEIN, L.M.: The Role of Complement in Human Immediate Hypersensitivity: Evidence Against Involvement of the Alternative Pathway of Complement Activation. *J. Immunol.* 111:733-742 (1973)
70. GRANT, J.A.; DUPREE, E.; GOLDMAN, A.S.; SCHULTZ, D.R.; JACKSON, A.L.: Complement-Mediated Release of Histamine from Human Leukocytes. *J. Immunol.* 114:1101-1106 (1975)
71. GREAVES, M.W.; McDONALD-GIBSON, W.; Effekt of nonsteroid anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis by human skin. *J. Invest. Dermatol.* 61:127-129 (1973)
72. GREAVES, M.W.; HENSBY, C.N.; PLUMMER, N.A.; WARIN, A.P.: The Effekt of Combined Ultraviolet A Irradiation and Oral Psoralens (PUVA) on Skin Arachidonic Acid and Prostaglandin Concentrations in Psoriasis.
73. GSCHNAIT, F.: *Orale Photochemotherapie.* Springer-Verlag Wien, (1982)
74. GUILLET, G.; JEUNE, R.: Urticarial vasculitis with shock, leukopenia and thrombocytopenia, possibly due to anaphylatoxin release. *British Journal of Dermatology* 108:605-608 (1983)
75. GULLIKSON, G.W.; SENDER, M.; BASS, P.: Laxative effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on Intestinal fluid movement and membrane integrity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 220:236-242 (1982)
76. HÄNSCH, G.M.; VOIGTLÄNDER, V.; ROTHER, U.: Effekt of Aspirin on the Complement System in vitro. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 61:150-158 (1980)

77. HAMDY, R.C.; MURNANE, B.; PERERA, N.; WOODCOCK, K.; KOCH, I.M.: The pharmacokinetics of benoxaprofen in elderly subjects. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 5:69-75 (1982)
78. HAINING, C.G.: Inhibition of Histamine Release by Sodium Salicylate and Other Compounds. *Brit. J. Pharmacol.* 11:357-363 (1956)
79. HAMURO, J.; HADDING, U.; BITTER-SUERMAN, D.: Solid phase activation of the alternative pathway of complement by β -1,3-glucans and its possible role for tumor regressing activity. *Immunology* 34:695-705 (1978)
80. HANAHOE, T.H.P.; STYLLI, C.: Arachidonic acid and histamine release from rat mast cells. *Br. J. Pharmac.* 80,4(suppl) p601 (1983)
81. HARTMAN, C.T.; GLOVSKY, M.M.: Complement Activation Requirements for Histamine Release from Human Leukocytes: Influence of Purified C3a_{H₂O} and C5a_{H₂O} on Histamine Release. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66:247-281 (1981)
82. HEILIGSTÄDT, H.; KASSIS, V.; WEISSMANN, K.; SONDERGAARD, J.: Prostaglandins in PUVA-treated Psoriasis. *Acta Dermatovenereol.* 58:213-216 (1978)
83. von der HELM, D.; RING, J.; DORSCH, W.: Comparison of histamine release and prostaglandin E₂ production of human basophils in atopic and normal individuals. (In press; 1987)
84. von der HELM, D.; RING, J.; DORSCH, W.: Prostaglandin influence on basophil releasability from atopic and normal individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71:105 (1983)
85. HENSON, P.M.; OADES, Z.G.: Stimulation of human neutrophils by soluble and insoluble immunoglobulin aggregates. *J. Clin. Invest.* 56:1053-1061 (1975)
86. HIGGS, G.H.; MONCADA, S.; VANE, J.R.: The role of arachidonic acid metabolites in inflammation. *Advances in Inflammation Research* 1:413-418 (1979)
87. HITOMI, Y.; FUJII, S.: Inhibition of Various Immunological Reactions in vivo by a New Synthetic Complement Inhibitor. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 69:262-267 (1982)

88. HOFMANN, C.: Phototoxische Reaktion auf Tetrazykline. Dtsch. med. Wschr. 103:292 (1978)
89. HOOK, W.A.; SIRAGANIAN, R.P.: Complement-induced histamine release from human basophils; effect of pharmacological agents. J. Immunol. 118:679-684 (1977)
90. HOROIO, T.: Evaluation of drug phototoxicity by photosensitization of trichophyton mentagrophytes. British Journal of Dermatology 105:365-370 (1981)
91. HUDSON, C.P.; CALLEN, J.P.: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hyperglobulinemia and splenomegaly. Arch. Dermatol. 120:1224-1226 (1984)
92. HUGLI, T.E.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Anaphylatoxins: C3a and C5a. Adv. Immunol. 26:1-53 (1978)
93. HUGLI, T.E.; STIMLER, N.P.; GERARD, C.; MOON, K.E.: Possible role of serum anaphylatoxins in hypersensitivity reactions. Int. Archs Allergy appl. Immun. 66(Suppl.1):113-120 (1981)
94. ISHIZAKA, K.: Cellular Events in the IgE antibody response. Adv. Immunol. 23:1-75 (1976)
95. ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.: Identification of gE-antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 99:1187-1198 (1967)
96. ISHIZAKA, T.; ISHIZAKA, K.; CONRAD, D.H.; FROESE, A.: A new concept of triggering mechanisms of IgE-mediated histamine release. Monogr. Allergy 14:268-270 (1979)
97. JEGASOTHY, B.V.: Immune complexes in cutaneous disease. Arch Dermatol 119:795-798 (1983)
98. JONES, R.; BHOGAL, B.; DASH, A.; SCHIFFERLI, J.; Urticaria and vasculitis: A continuum of histologic and immunopathologic changes. J. Allergy Clin. Immunol. 68:23 (1983)
99. KALIMO, K.; KOULU, L.; JANSEN, C.T.: Effekt of a single UVB or PUVA exposure on immediate and delayed skin hypersensitivity reaktionen in humans. Arch Dermatol Res 245:374-378 (1983)
100. KALIMO, K.; JANSEN, C.T.: Treatment of chronic urticaria with an inhibitor of complement aktivation (cinnarazine). Annals of Allergy 44:34-37 (1980)

101. KAPLAN, L.; WEISS, J.; ELSBACH, P.: Low concentrations of indomethacin inhibit phospholipase A₂ of rabbit polymorphonuclear leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:2955-2958 (1978)
102. KATAYAMA, H.; KAWADA, A.: Exacerbation of psoriasis induced by indomethacin. *J. Dermatol.* 8:323-327 (1981)
103. KATZ, G.: Histamine release from blood cells in anaphylaxis in vitro. *Science* 91:221 (1940)
104. KERN, F.; LICHTENSTEIN, L.M.: Defective histamine release in chronic urticaria. *J. Clin. Invest.* 57:1369-1377 (1976)
105. KOICHEVAR, I.E.; HOOVER, K.W.; GAWIENOWSKI, M.: Benoxaprofen Photosensitization of cell membrane disruption. *J. Invest. Dermatol.* 82:214-218 (1984)
106. KÖNIG, W.; PFEIFFER, F.; KUNAU, H.W.: Effekt of arachidonic acid metabolites on the histamine release from human basophils and rat mast cells. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66(suppl.1):149-151 (1981)
107. KOLDE, G.; FROSCH, P.J.; CZARNETZKI, B.M.: Response of cutaneous mast cell to PUVA in Patients with urticaria pigmentosa: Histomorphometric, ultrastructural, and biochemical investigations. *J. Invest. Dermatol.* 83:175-178 (1984)
108. KORNHAUSER, A.: Molecular aspects of phototoxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 346:398-414 (1980)
109. KOWNATZKI, E.: Die Rolle von Mediatoren bei der Auslösung allergischer Symptome. *Allergologie* 8:43-46 (1985)
110. KUEHL, F.A.; HUMES, J.L.; TORCHIANA, M.L.; HAM, E.A.; EGAN, R.W.: Oxygen-centered radicals in inflammatory processes. *Advances in Inflammatory Research* 1:419-431 (1979)
111. KULCZYCKI, A.: The IgE receptor of mast cells and basophils. In: *New Trends in Allergy II*, J. Ring and G. Burg eds., Springer Verlag Berlin, pp 25-32
112. LAVELLE, F.; MICHELSON, A.M.; DIMITRIJEVIC, L.: Biological protection by superoxide dismutase. *Biochem. Biophys. Res.* 55:350-357 (1973)

113. LEHMEYER, J.E., JOHNSTON, R.B.: Effect of anti-inflammatory drugs and agents that elevate intracellular cyclic AMP on the release of toxic oxygen metabolites by phagocytes: Studies in a model of tissue-bound IgG. *Clinical Immunology and Immunopathology* 9:482-490 (1978)
114. LEONARD, E.J.; SKEEL, A.: separation of human basophils into two fractions with different density and histamine content. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:556-562 (1985)
115. LEWIS, R.A.; HOLGATE, S.T.; ROBERTS, J.; MAGUIRE, J.F.; OATES, J.A.; AUSTEN, K.F.: Effects of indomethacin on cyclic nucleotide levels and histamine release from rat serosal mast cells. *J. Immunol.* 123:1663-1667 (1979)
116. LICHTENSTEIN, JERRI; FLOWERS, F.; SHERERTZ, E.F.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *International Journal of Dermatology* 26:80-87 (1987)
117. LICHTENSTEIN, L.M.; MacGLASHAN, D.W.: The concept of basophil releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77:291-294 (1986)
118. LICHTENSTEIN, L.M.; SCHLEIMER, R.P.; PETERS, S.P.; KAGEY-SABOTKA, A.; ADKINSON, N.F.; ADAMS, G.K.; SCHULMAN, W.; MacGLASHAN, D.W.: Studies with purified human basophils and mast cells. *Monogr. Allergy* 18:259-264 (1983)
119. LIM, H.W.; POH-FITZPATRICK, M.B.; GIGLI, I.: Activation of complement system in patients with porphyrias after irradiation in vivo. *J. Clin. Invest.* 74:1961-1965 (1984)
120. LIM, H.W.; THORBECKE, G.J.; BAER, R.L.; GIGLI, I.: Effekt of indomethacin on alteration of ATPase-positive langerhans cell density and cutaneous sunburn reaction induced by UVB radiation. *J. Invest. Dermatol.* 81:455-458 (1983)
- 120.b LJUNGGREN, B.; BJELLERUP, M.; MÖLLER, H.: Experimental Studies on the Mechanism of Benoxaprofen Photo-reactions. *Arch. Dermatol. Res.* 275:318-323 (1983)
- 120.c LJUNGGREN, B.: Propionic acid derived non-steroidal antiinflammatory drugs are phototoxic in vitro. *Photodermatology* 2:3-9 (1985)

- 120.d LJUNGGREN, B.; LUNDBERG, K.: In vivo phototoxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs evaluated by the mouse tail technique. *Photodermatology* 2:377-382 (1985)
121. LUBACH, D.: Die sogenannte Urticaria-Vasculitis. *Allergologie* 6:300-302 (1983)
122. MACKEL, S.E.; JORDON, R.E.: Leukocytoklastic vasculitis. *Arch Dermatol* 118:296-301 (1982)
- 122.b MAGLIULO, E.; BENZI-CIPELLI, R.; LAGO, A.; AZZINI, M.; MAGNI, E.; GALLICO, S.; SACCHETTI, G.: Inhibiting effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the chemotaxis of human leukocytes in vitro. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15:417-418 (1977)
123. MAKINO, H.; SAIJO, T.; ASHIDA, Y.; KURIKI, H.; MAKI, Y.: Mechanism of action of an antiallergic agent, amlexanox (AA-673), in inhibiting histamine release from mast cells. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 82:66-71 (1987)
124. MARNETT, L.J.; WLODAWER, P.; SAMUELSON, B.: Light emission during the action of prostaglandin synthetase. *Biochem. Biophys. Res.* 60:1286-1294 (1974)
125. MARNETT, L.J.; WLODAWER, P.; SAMUELSSON, B.: Co-oxygenation of organic substrates by the prostaglandin synthetase of sheep vesicular gland. *J. Biol. Chem.* 250:8510-8517 (1987)
126. MARONE, G.; KAGEY-SABOTKA, A.; LICHTENSTEIN, L.M.: Effects of arachidonic acid and its metabolites on antigen-induced histamine release from human basophils in vitro. *J. Immunol.* 123:1669-1677 (1979)
127. MARONE, G.; KAGEY-SABOTKA, A.; LICHTENSTEIN, L.M.: Control mechanisms of histamine release from human basophils in vitro: The role of phospholipase A₂ and of lipoxygenase metabolites. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66(Suppl.1):144-148 (1981)
128. MARONE, G.; POTO, S.; COLUMBO, M.; QUATTRIN, S.; CONDORELLI, M.: Histamine release from human basophils in vitro: Effects of age of cell donor. *Monogr. Allergy* 18:139-143 (1983)

129. MARONE,G.; POTO,S.; PETRACCA,R.; De Lutio Di CASTELGUIDONE,E.; CONDORELLI,M.: Bedeutung der 5-Lipoxygenase-Metaboliten und der Phospholipase A₂ bei der Histaminfreisetzung aus menschlichen Basophilen. *Allergologie* 7:23-26 (1984)
130. MARONE,G.; POTO,S.; GIUGLIANO,R.; BONINI,S.: Studies on human basophil releasability. *Int.Archs Allergy appl. Immun.* 77:103-106 (1985)
131. MARONE,G.; POTO,S.; di MARTINO,L.; CONDORELLI,M.: Human basophil releasability: Age related changes in basophil releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77:377-382 (1986)
132. MARSH,F.P.; ALMEYDA,J.R.; LEVY,I.S.: Non-thrombocytopenic purpura and acute glomerulonephritis after indomethacin therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 30:501-505 (1971)
133. MARTIN,H.; McCONNELL,I.; GORICK,B.; HUGES-JONES,N.C.: Antibody-independent activation of the classical pathway of complement by Epstein-Barr virus. *Clin. exp. Immunol.* 67:531-536 (1987)
134. MATHIES,H.: Zum steroideinsparenden Effekt des Indomethacins. *Arzneim.-Forsch.* 21:1811-1812 (1971)
135. MATHIES,H.: Zum Wirkungsmechanismus der Antirheumatika. *Triangel* 18:63-73 (1979)
136. MAYER,M.M.: The cytolytic attack mechanism of complement. *Monogr. Allergy* 12:1-12 (1977)
137. McCORD,J.M.; FRIDOVICH,I.: The biology and pathology of oxygen radicals. *Annals of Internal Medicine* 89:122-127 (1978)
138. MENASSÉ,R.; HEDWALL,P.R.; KRAETZ,J.; PERICIN,C.; RIESTERER,L.; SALLMANN,A.; ZIEL,R.; JAQUES,R.: Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatology, Suppl.* 22:5-16 (1978)
139. MEURER,M.: Complement-derived mediators: Induction of vascular changes and cellular triggering reactions by anaphylatoxins. In: *New Trends in Allergy II*, Ring,J.; Burg,G. eds. Springer Verlag Berlin (1986)
140. MILLNS,J.L.; RANDLE,H.W.; SOLLEY,G.O.; DICKEN,C.H.: The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *Am Acad Dermatol* 3:349-355 (1980)

141. MILSTONE, L.M.; BRAVERMAN, I.M.; LUCKY, P.; FLECKMAN, P.; Classification and therapy of atrophie blanche. Arch Dermatol 119:963-969 (1983)
142. MITCHELL, H.W.: Indomethacin enhances the effect of histamine on airway resistance in the anaesthetised guinea-pig. Br. J. Pharmacol. 80:287-294 (1983)
143. MIYACHI, Y.; IMAMURA, S.; NIWA, Y.: Decreased skin superoxide dismutase activity by a single exposure of ultraviolet radiation is reduced by liposomal superoxide dismutase pretreatment. J. Invest. Dermatol. 87:111-112 (1987)
- 143.b MIYAZAWA, K.; IIMORI, Y.; MAKINO, M.; MIKAMI, T.; MIYASAKA, K.: effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs and other agents on cyclooxygenase and lipoxygenase activities in some enzyme preparations. Japan. J. Pharmacol. 38:199-205 (1985)
144. MORHENN, V.B.; BENICKE, C.J.; ENGLEMAN, E.G.; Inhibition of cell mediated immune responses by 8-methoxypsoralen and long-wave UV light: A possible explanation for the clinical effects of photoactivated psoralen. J. Invest. Dermatol. 75:249-252 (1980)
145. MORR, H.; BORNEMANN, G.; Effect of glucocorticoids on histamine release from human lung in vitro. Allergologie 3:237-239 (1980)
146. MÜLLER-EBERHARD, H.J.; SCHREIBER, R.D.: Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement. Adv. Immunol. 29:1-47 (1980)
147. MYERS, A.; RAMEY, E.; RAMWELL, P.: Glucocorticoid protection against PAF-acether toxicity in mice. Br. J. Pharmac. 79:595-598 (1983)
148. NAGATA, S.; GLOVSKY, M.M.; KUNKEL, S.L.: Anaphylatoxin-induced neutrophil chemotaxis and aggregation. Int. Archs Allergy appl. Immun. 82:4-9 (1987)
149. NEAL, T.M.; VISSERS, M.C.; WINTERBOURN, C.C.: Inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs of superoxide production and granule enzyme release by polymorphnuclear leukocytes stimulated with immune complexes or formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. Biochem. Pharmacol. 15:2511-2517 (1987)

150. NILSSON,U.R.: Complement activation in opsonisation. Monogr. Allergy 17:70-91 (1981)
151. NOVELLI,E.L.B.; OSHIRO,M.E.M.; PAIVA,A.C.M.; PAIVA,T.B.: Effect of sodium and calcium concentrations on the potentiation by indomethacin of the responses of rabbit mesenteric and coeliac arteries to vasoconstrictor agonists. Br. J. Pharmac. 80:445-450 (1983)
152. OHUCHI,K.; YOSHINO,S.; KANAOKA,K.; TSURUFUJI,S.; LEVINE,L.: A possible role of arachidonate metabolism in allergic air pouch inflammation in rats. Int. Archs Allergy appl. Immun. 68:326-331 (1982)
153. OLAFSSON,J.H.; LARKÖ,O.; ROUPE,G.; GRANERUS,G.; BENGTTSSON,U.: Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: A double-blind study. Arch Dermatol Res 278:228-231 (1986)
154. OPAS,E.E.; BONNEY,R.J.; HUMES,J.L.: Prostaglandin and leukotriene synthesis in mouse ears inflamed by arachidonic acid. J. Invest. Dermatol. 84:253-256 (1985)
155. ORTONNE,J.P.; FORESTIER,J.Y.; SOUTEYRAND,P.; THIVOLET,J.: Ann. Dermatol. Venerol. 107:129-134 (1980)
156. OYANGUI,Y.: Inhibition of superoxide anion production in nonstimulated guinea pig peritoneal exudate cells by anti-inflammatory drugs. Biochem. Pharmacol. 27:777-782 (1978)
157. OYANGUI,Y.: Inhibition of superoxide anion produktion in macrophages by anti-inflammatory drugs. Biochem. Pharmacol. 25:1473-1480 (1976)
158. PANUSH,R.S.; YONKER,R.A.: Practical points on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. Fam. Physician. 29,3:258-262 (1984)
159. PATHAK,M.A.; PRAKASH,C.J.: The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity reactions to psoralens and coal tar. J. Invest. Dermatol. 80:66-74 (1983)
160. PEARCE,F.L.: Die Stimulus-Sekretionskopplung in der Mastzelle. Allergologie 7:27-29 (1984)

161. PERIANIN, A.; GOUGEROT-POCIDALO, M.-A.; GIROUD, J.-P.; HAKIM, J.: Diclofenac binding to human polymorphonuclear neutrophils: Effect on respiratory burst and N-formylated peptide binding. *Biochem. Pharmacol.* 36:2609-2615 (1987)
162. PHANUPHAK, P.; KOHLER, P.F.; STANFORD, R.E.; SCHOCKET, A.L.; CARR, R.I.; CLAMAN, H.N.: Vasculitis in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65:463-444 (1980)
163. PLATSHON, L.F.; KALINER, M.: The effect of the immunologic release of histamine upon human lung cyclic nucleotide levels and prostaglandin generation. *J. Clin. Invest.* 62:1113-1121 (1978)
164. PLESKOW, W.W.; CHENOWETH, D.E.; SIMON, R.A.; STEVENSON, D.D.; CURD, J.G.: The absence of detectable complement activation in aspirin-sensitive asthmatic patients during aspirin challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72:462-468 (1983)
165. PLUMMER, N.A.; HENSBY, C.N.; WARIN, A.P.; CAMP, R.D.; GREAVES, M.W.: Prostaglandins E_2 , $F_{2\alpha}$ and arachidonic acid levels in irradiated and unirradiated skin of psoriatic patients receiving PUVA treatment. *Clin. Exper. Dermatol.* 3:367-369 (1978)
166. PRZYBILLA, B.; DORN, M.: Photosensibilisierung durch nichtsteroidale Antirheumatika. *Der Hautarzt* 35:561-562 (1984)
167. PRZYBILLA, B.; RING, J.; BRAUN-FALCO, O.: Anaphylaktoide Reaktionen durch "leichte Schmerzmittel". *Diagnostik* 17,2:25-28 (1984)
168. PRZYBILLA, B.; RING, J.; GALOSI, A.; DORN, M.: Photopatch test reaktionen to tiaprofenic acid. *Contact Dermatitis* 10:55-56 (1984)
169. PRZYBILLA, B.; BRUNNER, R.; RING, J.; GALOSI, A.; DORN, M.: Lichtinduziertes Arzneiexanthem. *Munch. med. Wschr.* 126:1503-1506 (1984)
170. PRZYBILLA, B.; BONNLÄNDER, A.-R.; RING, J.: Anaphylactoid reaktionen to mild analgesics. *New Trends in Allergy II*, eds. Ring, J.; Burg, G.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1986)

171. PRZYBILLA, B.; RING, J.; HARLE, R.; GALOSI, A.: Oraler Expositionstest mit Schmerzmittelinhaltsstoffen bei Patienten mit anaphylaktischen Unverträglichkeitsreaktionen auf "leichte" Analgetika. *Allergologie* 9:315-318 (1986)
172. PRZYBILLA, B.; RING, J.; SCHWAB, U.; DORN, M.: Nichtsteroidale Antirheumatika mit photosensibilisierender Wirkung. 9:8-15 (1986)
173. PRZYBILLA, B.; RUZICKA, T.; SCHWAB, U.; RING, J.: UV-induced generation of leukotriene B₄ by peripheral blood leukocytes incubated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Invest. Dermatol.* 86:332(A) (1986)
174. PRZYBILLA, B.; SCHWAB-PRZYBILLA, U.; RUZICKA, T.; RING, J.: Phototoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs demonstrated in vitro by a photo-basophil-histamine-release test. *Photodermatology* 4:73-78 (1987)
175. PRZYBILLA, B.; RING, J.; SCHWAB, U.; GALOSI, A.; DORN, M.; BRAUN-FALCO, O.: Photosensibilisierende Eigenschaften nichtsteroidaler Antirheumatika im Photopatch-Test. *Hautarzt* 38:18-25 (1987)
176. RAIF, S.G.: Human IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:109-119 (1984)
177. RAUTERBERG, E.W.; GEBEST, H.J.; WEISSBACH, S.: Association of late complement components with membrane lesions. *Monogr. Allergy* 12:62-65 (1977)
178. RENFER, L.; FRANK, M.M.; HAMMER, C.H.; HARVATH, L.; LAWLEY, T.J.; YANCEY, K.B.: A simplified method for purification of human C5a from citrated plasma. *Journal of Immunological Methods* 88:193-205 (1986)
179. RING, J.; SEIFERT, J.; JESCH, F.; BRENDDEL, W.: Anaphylaktoid reaktionen due to non-immune complex serum protein aggregates. *Monogr. Allergy* 12:27-35 (1977)
180. RING, J.; O'CONNOR, R.: In vitro histamine and serotonin release studies in atopic dermatitis. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 58:322-330 (1979)
181. RING, J.; ALLEN, D.H.; MATHISON, D.A.; SPIEGELBERG, H.L.: In vitro releasability of histamine and serotonin: Studies of atopic patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* 3:85-91 (1980)

182. RING, J.: Ätiopathogenese pseudoallergischer (anaphylaktoider) Reaktionen. *Allergologie* 4:174-183 (1981)
183. RING, J.: *Angewandte Allergologie*. MMW Medizin Verlag München, (1983)
184. RING, J.: Reaktionsbereitschaft ("Releasability"): Veränderte Reaktionsmuster in der Freisetzung vasoaktiver Mediatoren. *Allergologie* 7:41-48 (1984)
185. RING, J.: Mediatoren bei allergischen Hautkrankheiten. *Allergologie* 8:69-78 (1985)
186. RING, J.; WALZ, U.: Indomethacin enhances in vitro histamine release induced by Anti-IgE and Ca-Ionophore but inhibits C5a-induced release reactions from basophils of atopics and normals. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 77:225-227 (1985)
187. RING, J.; SEDLMEIER, F.; VON DER HELM, D.; MAYR, U.; IBEL, H.; RIEPEL, H.; PRZYBILLA, B.; REIMANN, H.J.; DORSCH, W.: Histamine and allergic diseases. In: *New Trends in Allergy II*, Ring, J.; Burg, G.; eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1986)
188. RING, J.; PRZYBILLA, B.; RUZICKA, T.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs induce UV-dependent Histamine and Leukotriene release from peripheral human leukocytes. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 82:344-346 (1987)
189. ROBINSON, C.; HARDY, C.C.; HOLGATE, S.T.: Pulmonary synthesis, release, and metabolism of prostaglandins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:265-271 (1985)
190. ROCKLIN, R.E.: Role of histamine as a modulator of cellular immune function. *Monogr. Allergy* 14:134-137 (1979)
191. ROSS, G.D.; MEDOF, M.E.: Membrane complement receptors specific for bound fragments of C3. *Adv. Immunol.* 37:217-267 (1985)
192. ROTHER, K.: Biological functions of the complement system. *Monogr. Allergy* 12:90-100 (1977)
193. RUZICKA, T.; SIMMET, T.; PESKAR, B.A.; RING, J.: Skin levels of arachidonic acid-derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 86:105-108 (1986)

194. RUZICKA,T.; BURG,G.: Effects of chronic intra-cutaneous administration of arachidonic acid and its metabolites. Induction of leukocytoclastic vasculitis by leukotriene B₄ and 12-hydroxy-eicosatetraenoic acid and its prevention by prostaglandin E₂. J. Invest. Dermatol. 87:164(A) (1986)
195. RUZICKA,T.; AUBÖCK,J.: Arachidonic acid metabolism in guinea pig langerhans cells: Studies on cyclooxygenase and lipoxygenase products. J. Immunol. 138:539-534 (1987)
196. SAAVEDRA-DELEGADO,A.M.P.; MATHEWS,K.P.; PAN,K.P.; KAY,D.R.; MUILENBERG,M.L.: Dose-response studies of the suppression of whole blood histamine and basophil counts by prednisolone. J. Allergy Clin. Immunol. 66:464-471 (1980)
197. SAMUELSSON,B.; HAMMARSTRÖM,S.; BORGEAT,P.: Pathways of arachidonic acid metabolism. Advances in Inflammation Research 1:405-412 (1979)
198. SANCHEZ,N.P.; VAN HALE,H.M.; SU,W.P.D.: Clinical and histopathologic spectrum of necrotising vasculitis. Arch Dermatol 121:220-224 (1985)
199. SCHERER,R.; KERN,B.; BRAUN-FALCO,O.: UVA-induced inhibition of proliferation of PHA-stimulated lymphocytes from humans treated with 8-methoxy-psoralen. Br. J. Dermatol. 97:519-528 (1977)
200. SCHERER,R.; WOLFF,H.H.: Vasculitis allergica. Allergologie 2:62-71 (1979)
201. SCHLEIMER,R.P.; LICHTENSTEIN,L.M.; GILLESPIE,E.: Inhibition of basophil histamine release by anti-inflammatory steroids. Nature 292:454-455 (1981)
- 201.b SCHRÖR,K.; NEUHAUS,V.; AHLAND,B.; SAUERLAND,S.; KUHN,A.; DARIUS,H.; BUSSMANN,K.: New Trends in Osteoarthritis (Deutschsprachige Ausgabe) Karger, Basel 1982, pp. 98-109
202. SCHWAB,U.; PRZBILLA,B.; RING,J.; GALOSI,A.; DORN,M.: In vitro evaluation of the phototoxic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs with photohaemolysis test and photobasophil-histamine-release test. Arch. Dermatol. Res. 277:427(A) (1985)

203. SCHWARTZ, L.B.; KAWAHARA, M.S.; HUGLI, T.E.; VIK, D.; FEARON, D.T.; AUSTEN, K.F.: Generation of C3a anaphylatoxin from human C3 by human mast cell tryptase. *J. Immunol.* 130:1891-1895 (1983)
204. SCHWARZ, T.; GSCHNAIT, F.; GREITER, F.: Photoprotective effect of topical indomethacin - an experimental study. *Dermatologica* 171:450-458 (1985)
205. SEELIG, H.P.; ROHNACHER, R.; SEELIG, R.: Tissue lesions induced by antibody-independent complement activation. *Monogr. Allergy* 12:111-114 (1977)
206. SIMCHOWITZ, L.; MEHTA, J.; SPILBERG, I.: Chemotactic factor-induced generation of superoxide radicals by human neutrophils. *Arthritis and Rheumatism* 22:755-763 (1979)
207. SIRAGANIAN, R.P.; HOOK, W.A.: Complement-induced histamine release from human basophils. *J. Immunol.* 116:639-646 (1976)
208. SIRAGANIAN, R.P.: Automated histamine analysis for in vitro allergy testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59:214-222 (1977)
209. SIROIS, P.; BORGEAT, P.; JEANSON, A.; ROY, S.; GIRARD, G.: The action of the leukotriene B₄ on the lung. *Prostaglandine and Medicine* 5:429-444 (1980)
210. SKIDMORE, I.F.; WHITEHOUSE, M.W.: Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. *Biochemical Pharmacology* 15:1965-1983 (1966)
211. SMOLEN, J.E.; WEISSMANN, G.: Effects of indomethacin, 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid, and p-bromphenacyl bromide on lysosomal enzyme release and superoxide anion generation by human polymorphnuclear leukocytes. *Biochem. Pharmacol.* 29:533-538 (1980)
212. SOHNLE, P.G.; COLLINS-LECH, C.: Activation of complement by pityrosporum orbiculare. *J. Invest. Dermatol.* 80:93-97 (1983)
213. SPIEGELBERG, H.L.: Structure and funktion of Fc receptors for IgE on Lymphocytes, Monocytes, and makrophages. *Adv. Immunol.* 35:61-88 (1984)
214. SPIEGELBERG, H.L.: IgE receptors on lymphocytes. In: *New Trends in Allergy II*, Ring, J.; Burg, G.; eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1986)

215. STALENHEIM,G.; MACHADO,L.: Late allergic bronchial reactions and the effect of allergen provocation on the complement system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75:508-512 (1985)
216. SOBOTKA,A.K.; MARONE,G.; LICHTENSTEIN,L.M.: Indomethacin, arachidonic acid metabolism and basophil histamine release. *Monogr. Allergy* 14:285-287 (1979)
217. STERN,R.S.; KLEINERMANN,R.A.; PARRISH,J.A.; FITZPATRICK,T.B.; BLEICH,H.L.: Phototoxic reactions to photoactive drugs in patients treated with PUVA. *Arch. Dermatol.* 116:1269-1271 (1980)
218. STERRY,W.: Enzyme der Mastzellen: Histochemische Nachweisbarkeit und mögliche funktionelle Bedeutungen. *Allergologie* 7:16-19 (1984)
219. STEVENS,W.J.; BRIDTS,C.H.: IgE-containing and IgG-containing circulating immune complexes in patients with asthma and rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 73:276-282 (1984)
- 219.b STYGLES,V.G.; NEWTON,J.F.; HOOK,J.B.: Inhibition of prostaglandin synthesis by indoprofen. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 18:329-340 (1977)
220. SWAN,J.W.; DAHL,M.V.; COPPO,P.A.; HAMMERSCHMIDT,D.E.: complement activation by trichophyton rubrum. *J. Invest. Dermatol.* 80:156-158 (1983)
221. THARP,M.D.; THIRLBY,R.; SULLIVAN,T.J.: Gastrin induces histamine release from human cutaneous mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74:159-165 (1984)
222. TING,S.; RAULS,D.O.; REIMAN,B.E.F.: Inhibitory effects of hydroxyzine on histamine release in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75:63-66 (1985)
223. TODA,K.; DANNO,K.; TACHIBANA,T; HOROIO,T.: Effects of 8-Methoxypsoralen plus long-wave ultraviolet radiation on mast cells. *J. Invest. Dermatol.* 87:113-116 (1986)
224. TODA,K.; MIYACHI,Y.; IMAMURA,S.: UVB/PUVA induced suppression of human natural killer aktivitiy is recovered by superoxide dismutase and/or interleukin 2 in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 84:367(A) (1985)

225. TORINUKI, W.; TAGAMI, H.: Role of complement in chlorpromazine-induced phototoxicity. *J. Invest. Dermatol.* 86:142-144 (1986)
226. TUFFIN, D.P.; FEINBERG, J.G.: Leukocyte infiltration into the conjunctiva following topical challenge with antigen, histamine, or compound 48/80. *Monogr. Allergy* 12:213-215 (1977)
227. TURSI, A.; LORIA, M.P.; SPECCHIA, G.; CASAMASSIMA, D.: in vitro studies of anti-inflammatory activity of carprofen. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 5:488-491 (1982)
228. VERBEECK, R.K.; BLACKBURN, J.L.; LOEWEN, G.R.: Clinical Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 8:297-331 (1983)
229. VOGT, W.; SCHMIDT, G.; von BUTTLAR, B.: Factors and conditions essential for activation of the fifth component of complement and release of anaphylatoxin (C5a). *Monogr. Allergy* 12:86-89 (1977)
230. VOIGTLÄNDER, V.; HÄNSCH, G.M.; ROTHER, U.: Effect of aspirin on complement in vivo. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 61:145-149 (1980)
231. VOIGTLÄNDER, V.; HÄNSCH, G.; ROTHER, U.: Acetylsalicylic acid intolerance: A possible role of complement. *Int. Archs appl. Immun.* 66(suppl.1):154-155 (1981)
232. VOIGTLÄNDER, V.: Komplement und pseudoallergische (anaphylaktoide) Reaktionen. *Allergologie* 5:190-192 (1982)
233. VOIGTLÄNDER, V.: Bedeutung des Komplementsystems für die klinische Allergologie. *Allergologie* 6:149-153 (1983)
234. WAHN, U.: Histamin als Mediator der allergischen Reaktion. *Allergologie* 8:47-50 (1985)
235. WARIN, A.P.: The ultraviolet erythemas in man. *Br. J. Dermatol.* 98:473-477 (1978)
236. WARNER, J.A.; FREELAND, H.S.; MacGLASHAN, D.W.; LICHTENSTEIN, L.M.; PETERS, S.P.: Purified human basophils do not generate LTB₄. *Biochem. Pharmacol.* 36:3195-3199 (1987)

- 237. WILDFEUER, A.: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on human leukocytes. *Z. Rheumatol.* 42:16-20 (1983)
- 238. WINDAUS, A.; VOGT, W.: Synthese des Imidazolyl-äthylamins. *Ber. dt. chem. Ges.* 40:3691-3695 (1907)
- 239. WOLFF, H.H.; MACIEJEWSKI, W.; SCHERER, R.; BRAUN-FALCO, O.: Immunoelektronmicroscopic examination of early lesions in histamine induced immune complex vasculitis in man. *Br. J. Dermatol.* 99:13-24 (1978)
- 240. WOLFF, H.H.; WINZER, M.: Histopathological patterns of drug eruptions. In: *New Trends in Allergy II*, Ring, J.; Burg, G.; eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1986)
- 241. YANCEY, K.B.; HAMMER, C.H.; HARVATH, L.; FRANK, M.M.; LAWLEY, T.J.: Studies of human C5a as a mediator of Inflammation in normal human skin. *J. Clin. Invest.* 75:486-495 (1985)
- 242. YOUNG, J.M.; SPIRES, D.A.; BEDORD, C.J.; WAGNER, B.; BALLARON, S.J.; de YOUNG, L.M.: The mouse ear inflammatory response to topical arachidonic acid. *J. Invest. Dermatol.* 82:367-371 (1984)

H. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. O. Braun-Falco für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik und für sein außergewöhnliches Engagement bei der Gestaltung hervorragender Vorlesungen um den Studenten die Dermatologie und ärztliches Denken zu vermitteln.

Herrn Professor Dr. Dr. J. Ring gilt mein Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und sein immerwährendes Interesse am Fortschreiten meiner Arbeit.

Frau Dr. D. von der Helm und Herrn PD Dr. B. Przybilla danke ich für die Beratung bei meiner Arbeit.

Bei Frau F. Sedlmeier und Frau E. Luxenburger bedanke ich mich für die Einführung in die Labortätigkeit, die Bedienung des Autoanalyzers und ganz besonders für die Sorge um ein warmes Mittagessen.

I. LEBENS LAUF

Name: Ernst Riemann

Geburtsdatum: 18. März 1955

Geburtsort: München

Eltern: Walter Riemann, Handelsvertreter und
Sigrid Riemann, geborene Hamm,
Diplom-Modegraphikerin

Schul Ausbildung: Grundschule an der Südlichen Auf-
fahrtsallee, München, 1961-1965
Wittelsbacher Gymnasium München,
neusprachliche Abteilung, 1965-1975
1975 Allgemeine Hochschulreife

Berufstätigkeit: 1976-1980 Führung eines eigenen
Handelsgewerbebetriebes
1980-1981 fünf Monate Bienenhaltung,
Anbau und Verkauf von biologischem
Obst und Gemüse auf Coromandel,
Neuseeland

Studium: Im Wintersemester 1975/1976 ein
Semester Studium der Chemie an der
Ludwig-Maximilians-Universität
1981-1987 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Approbation als Arzt: 2. Juli 1987

